

Journal für

Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism

**Klinische Studien / Klinische Praxis: LEADER-Trial mit Liraglutid:
Kontext, Ergebnisse, Schlussfolgerungen für die Praxis**

Peric S

Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2016; 9 (4), 122-124

Homepage: www.kup.at/klinendokrinologie

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Member of the



Indexed in EMBASE/
Scopus/Excerpta Medica



Offizielles Organ folgender Gesellschaften



Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 08Z037833 M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Mozartgasse 10

Preis: EUR 10,-

Klinische Studien / Klinische Praxis

LEADER-Trial mit Liraglutid: Kontext, Ergebnisse, Schlussfolgerungen für die Praxis

S. Peric

Patienten mit Typ-2-Diabetes haben ein im Vergleich zu Nichtdiabetikern erheblich höheres Risiko, kardio- und zerebrovaskuläre Erkrankungen zu erleiden bzw. daran zu sterben [1]. In den letzten Jahrzehnten konnte gezeigt werden, dass durch konsequentes Management der atherogenen Risikofaktoren (allen voran arterielle Hypertonie und Hyperlipidämie) das Risiko zwar reduziert, nicht jedoch an das von Nichtdiabetikern angeglichen werden kann. Bei der Blutzuckereinstellung ging man initial davon aus, dass eine Angleichung der Blutzuckerprofile an diejenigen von Nichtdiabetikern das geringste Risiko bergen würde. In der 2009 publizierten ACCORD-Studie wurde diese These an über 10.200 Typ-2-Diabetikern untersucht. Überraschenderweise zeigte sich bei der strenger eingestellten Patientengruppe eine um 22 % erhöhte Mortalität, ohne dass es zu einer signifikanten Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen kam [2].

Erhöhen orale Antidiabetika das kardiovaskuläre Risiko?

Bereits zuvor war große Verunsicherung entstanden, als in einer Metaanalyse zum Antidiabetikum Rosiglitazon sowohl eine höhere Rate an Myokardinfarkten als auch eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität im Vergleich zu Kontrollsubstanzen gefunden wurde [3]. Zwar konnten diese Bedenken in der 2009 veröffentlichten RECORD-Studie ausgeräumt werden, jedoch blieb am Ende eine signifikant höhere Rate an Hospitalisierungen aufgrund von kardialen Dekompensationen übrig [3]. 2010 wurde der Wirkstoff in Europa vom Markt genommen.

In der Zwischenzeit wurde die amerikanische Zulassungsbehörde FDA aktiv: In Zukunft sollten alle neuen Antidiabetika im Rahmen der Zulassungsstudien auf ihre kardiovaskuläre Sicherheit überprüft werden. Sollten diese Daten nicht ausreichen, um zu einem Ur-

teil über Neutralität oder gar positive Effekte zu kommen, wäre eine dezidierte kardiovaskuläre Outcome-Studie durchzuführen. Diese könnte unter bestimmten Umständen auch nach der Marktzulassung erfolgen. Was in diesen Studien nicht untersucht werden soll, ist der reine antidiabetische Effekt. Aus diesem Grund sind Therapieumstellungen nach „Standard of Care“ vorgeschrieben und die HbA1c-Unterschiede als Folge davon eher gering.

Erste Outcome-Studien

Als primärer Endpunkt wird im Design dieser Studien in der Regel die Zusammensetzung aus den Events „kardiovaskulärer Tod“, „nicht-tödlicher Myokardinfarkt“ sowie „nicht-tödlicher Insult“ gewählt. Damit sind die wichtigsten vaskulären Risiken von Diabetikern zusammengefasst; weitere Endpunkte werden im Rahmen sekundärer Endpunkte analysiert. Zudem sind die Studien meist auf den Nachweis von „Nicht-Inferiorität“ gegenüber Placebo angelegt, d. h. es soll in erster Linie nachgewiesen werden, dass die Prüfsubstanz das kardiovaskuläre Risiko nicht erhöht.

Die erste Studie, die sich dieser Fragestellung annahm, erschien bereits 2005 – also noch bevor solche Studien verpflichtend wurden – und untersuchte das kardiovaskuläre Risiko unter einer Therapie mit Pioglitazon (einem weiteren Vertreter der Thiazolidindione, zu welchen auch das oben genannte Rosiglitazon zählt). Die oben genannte Kombination der drei Endpunkte konnte signifikant um 16 % reduziert werden [4]. Trotz dieser guten Datenlage geriet auch Pioglitazon durch eine erhöhte Frakturrate bei Frauen, Gewichtszunahme und Assoziationen mit gehäuften Blasenkrebsfällen in den Hintergrund. Ausgehend von diesen Nebenwirkungen, den Sicherheitsbedenken bei Rosiglitazon und dem Aufkommen neuer Klassen von Antidiabetika fanden die Thiazolidindione keine große Verbreitung mehr.

Neue Therapieprinzipien

Ab 2005 wuchs die Zahl an Diabetespräparaten rasant: Gleich fünf Hersteller brachten einen Wirkstoff aus der Gruppe der Dipeptidylpeptidase-4- (DPP-4) Hemmer auf den Markt. Bei den DPP-4-Hemmern handelt es sich um Wirkstoffe, die den Abbau des körpereigenen Hormons GLP-1 (Glucagon-like peptide-1) bremsen und so seine insulinotrope Wirkung zur Blutzuckersenkung nutzen. In den Zulassungsstudien zeigten alle Wirkstoffe eine signifikante Blutzuckersenkung bei sehr gutem Sicherheitsprofil. Seit 2013 wurden mehrere Endpunktstudien mit den Wirkstoffen Saxagliptin (SAVOR TIMI-53) [5], Alogliptin (EXAMINE) [6] und Sitagliptin (TECOS) [7] veröffentlicht. Der primäre Endpunkt der Non-Inferiorität wurde in allen Studien erfüllt. Eine Superiorität gegenüber Placebo war jedoch nicht gegeben, weswegen die Ergebnisse teils als Enttäuschung aufgefasst wurden. Zudem fand sich bei SAVOR TIMI-53 eine signifikante Häufung an Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz (HR = 1,27) und bei EXAMINE ein Trend in diese Richtung.

SGLT-2-Hemmer als Hoffnungsträger

Viel Aufsehen gab es 2015 bei der Präsentation der Ergebnisse der EMPAREG OUTCOME-Studie [8], bei welcher der SGLT-2-Hemmer Empagliflozin untersucht wurde. Erstmals seit zehn Jahren konnte gezeigt werden, dass ein Antidiabetikum die kardiovaskuläre Mortalität bei Hochrisikopatienten senkt. Der primäre Endpunkt wurde um 14 % reduziert, dies vor allem dank einer deutlich geringeren Zahl an kardiovaskulären Todesfällen. Auch die Hospitalisierungen durch Herzinsuffizienz gingen signifikant zurück.

Endpunktstudien mit GLP-1-Analoga

Das Ergebnis, das Empagliflozin erbrachte, überraschte insofern, als dass

man eher den GLP-1-Analoga mit ihren vielseitigen kardiovaskulär günstigen Effekten eine Reduktion von Gefäß-erkrankungen zugetraut hatte. Die erste Studie in dieser Richtung (ELIXA), bei welcher das kurz wirksame Analogon Lixisenatid untersucht wurde, erbrachte jedoch ebenso wie die DPP4-Hemmer ein neutrales Ergebnis [9]. Anders sah die Situation bei der diesjährig präsentierten LEADER-Studie aus.

LEADER: Kardiovaskuläres Risiko senken mit Liraglutid

In LEADER wurde untersucht, ob die Gabe von Liraglutid (Victoza®), einem lang wirksamen GLP-1-Analogon, über einen längeren Zeitraum als die in Zulassungsstudien üblichen 26 bis 52 Wochen bei nicht optimal eingestellten Typ-2-Diabetikern das kardiovaskuläre Risiko senkt. Die wichtigsten Einschlusskriterien waren ein HbA1c von $\geq 7,0\%$ sowie entweder die Kombination aus einem vorangegangenen makrovaskulären Event (Tabelle 1) und einem Alter von ≥ 50 Jahren oder aber ein „weicher“ Risikofaktor (Mikroalbuminurie, LVH, systolische oder diastolische Dysfunktion) und ein Alter von ≥ 60 Jahren. Über 80 % der eingeschlossenen Patienten entstammten der ersten (Hochrisiko-) Kategorie. Erlaubt war jegliche Art und Kombination von Vortherapie mit Ausnahme von DPP-4-Hemmern, GLP-1-Analoga und Kurzzeitinsulinen. Relevante Ausschlusskriterien waren rezente Myokardinfarkte oder Insulte (≤ 14 Tage), chronische Herzinsuffizienz NYHA IV sowie Malignome in den letzten fünf Jahren. Weitere Angaben zu den Eigenschaften der Studienpopulation sind in Tabelle 1 zu finden.

Insgesamt wurden 9.340 Patienten auf Liraglutid oder Placebo randomisiert und über einen Zeitraum von 42 bis 60 Monaten beobachtet. Am Ende des Beobachtungszeitraumes wurde eine signifikante Reduktion des primären Endpunktes um 13 % festgestellt [10]. Diese wurde in erster Linie von einer Reduktion der kardiovaskulären Mortalität (HR = 0,78) getragen (Abbildung 1). Die übrigen Komponenten des Endpunktes, d. h. nicht-fatale Myokardinfarkte und Insulte, zeigten einen Trend zur Risikosenkung, der jedoch statistisch nicht signifikant war (Tabelle 2).

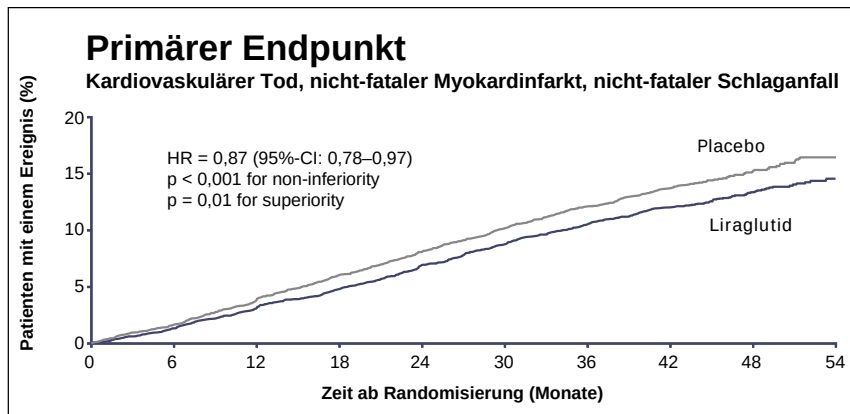


Abbildung 1: Reduktion des primären Endpunktes durch Liraglutid in der LEADER-Studie (mod. nach [10])

Tabelle 1: Demografische und klinische Charakteristika der LEADER-Studienpopulation (mod. nach [10])

	Liraglutid (n = 4.668)	Placebo (n = 4.672)
Männliches Geschlecht	3.011 (64,5)	2.992 (64,0)
Alter, Jahre	64,2 $\pm$ 7,2	64,4 $\pm$ 7,2
Diabetesdauer, Jahre	12,8 $\pm$ 8,0	12,9 $\pm$ 8,1
Geographische Region		
– Europa	1.639 (35,1)	1.657 (35,5)
– Nordamerika	1.401 (30,0)	1.446 (31,0)
– Asien	360 (7,7)	351 (7,5)
– Andere	1.268 (27,2)	1.218 (26,1)
HbA1c, %	8,7 $\pm$ 1,6	8,7 $\pm$ 1,5
Body mass index, kg/m ²	32,5 $\pm$ 6,3	32,5 $\pm$ 6,3
Körpergewicht, kg	91,9 $\pm$ 21,2	91,6 $\pm$ 20,8
Blutdruck systolisch, mmHg	135,9 $\pm$ 17,8	135,9 $\pm$ 17,7
Blutdruck diastolisch, mmHg	77,2 $\pm$ 10,3	77,0 $\pm$ 10,1
Herzinsuffizienz (NYHA I, II oder III)	835 (17,9)	832 (17,8)
Manifeste kardiovaskuläre Erkrankung (Alter ≥ 50 Jahre)	3.831 (82,1)	3.767 (80,6)
– Vorangegangener Myokardinfarkt	1.464 (31,4)	1.400 (30,0)
– Vorangegangene(r) Schlaganfall / transiente ischämische Attacke	730 (15,6)	777 (16,6)
– Vorangegangene Revaskularisierung	1.835 (39,3)	1.803 (38,6)
– Stenose > 50 % der Koronararterien, Karotiden oder Arterien der unteren Extremitäten	1.188 (25,4)	1.191 (25,5)
– Symptomatische koronare Herzkrankheit	412 (8,8)	406 (8,7)
– Herzinsuffizienz (NYHA II oder III)	653 (14,0)	652 (14,0)
– Chronische Nierenerkrankung (eGFR < 60 ml/min/1,73 m ²)	1.185 (25,4)	1.122 (24,0)
Kardiovaskuläre Risikofaktoren	837 (17,9)	905 (19,4)
– Mikroalbuminurie oder Proteinurie	501 (10,7)	558 (11,9)
– Hypertonie und linksventrikuläre Hypertrophie	248 (5,3)	251 (5,4)
– linksventrikuläre systolische oder diastolische Dysfunktion	203 (4,3)	191 (4,1)
– Knöchel-Arm-Index < 0,9	110 (2,4)	116 (2,5)
Nierenfunktion		
– Normal (eGFR ≥ 90)	1.620 (34,7)	1.655 (35,4)
– Leichte Einschränkung (eGFR 60–89)	1.932 (41,4)	1.975 (42,3)
– Mittlere Einschränkung (eGFR 30–59)	999 (21,4)	935 (20,0)
– Schwere Einschränkung (eGFR < 30)	117 (2,5)	107 (2,3)

Full analysis set, Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung oder Patientenzahl (%); NYHA = New York Heart Association; eGFR = estimated glomerular filtration rate

Tabelle 2: Primäre und sekundäre Outcomes der LEADER-Studie (mod. nach [10])

Outcome	Liraglutid (n = 4.668)	Placebo (n = 4.672)	HR (95 %-CI)	p-Wert
Primärer Kompositendpunkt	608 (13,0)	694 (14,9)	0,87 (0,78–0,97)	0,01
– Kardiovaskulärer Tod	219 (4,7)	278 (6,0)	0,78 (0,66–0,93)	0,007
– Nicht-fataler Myokardinfarkt	281 (6,0)	317 (6,8)	0,88 (0,75–7,03)	0,11
– Nicht-fataler Schlaganfall	159 (3,4)	177 (3,8)	0,89 (0,72–1,11)	0,30
Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz	218 (4,7)	248 (5,3)	0,87 (0,73–1,05)	0,14
Gesamtmortalität	381 (8,2)	447 (9,6)	0,85 (0,74–0,97)	0,02
Retinopathie	106 (2,3)	92 (2,0)	1,15 (0,87–1,52)	0,33
Nephropathie	268 (5,7)	337 (7,2)	0,78 (0,67–0,92)	0,003

Zusätzliche Benefits durch Liraglutid

Ebenso bemerkenswert war eine Reduktion von neu aufgetretenen diabetischen Nephropathien im Sinne von persistierenden Makroalbuminurien (HR = 0,78). „Härtere“ renale Endpunkte traten im Verlauf der Studie zu selten auf, als dass man einen Trend demarkieren könnte. Andere Effekte waren bereits aus früheren Studien bekannt: Die Patienten in der Liraglutid-Gruppe hatten am Ende der Studie ein um ca. 2,3 kg geringeres Körpergewicht als die Placebo-Patienten, zudem zeigten sich signifikante Besserungen des systolischen Blutdrucks (–1,2 mmHg) und des LDL-Cholesterins.

Sicherheitsdaten

LEADER diente auch der Klärung manch offener Fragen, was die Anwendungssicherheit von GLP-1-Analoga betrifft. Unangenehme Überraschungen wie in einigen DPP-4-Hemmer-Studien blieben aus: Die Herzinsuffizienzrate war sogar tendenziell geringer unter Liraglutid. Ein Anstieg der Herzfrequenz um durchschnittlich drei Schläge pro Minute war – wie in allen GLP-1-Studien – auch in LEADER zu beobachten, führte aber zu keiner Häufung kardialer Nebenwirkungen.

Die häufigsten „Adverse Events“ waren gastrointestinaler Natur, allen voran Übelkeit, Erbrechen und Durchfall. Dennoch war es möglich, fast alle Patienten auf die Zieldosis von 1,8 mg/Tag zu titrieren. Zusätzlich konnte die pankreatische Sicherheit demonstriert werden: Serum-Lipase und -Amylase stiegen unter der Therapie zwar (reversibel) an, dies führte aber zu keiner erhöhten Rate an akuten oder chronischen Pankreatitiden. Ebenso fand sich kein signifikan-

ter Überhang an Pankreaskarzinomen. Eine bereits aus den Adipositas-Studien mit Liraglutid bekannte Nebenwirkung waren Gallensteine. Auch unter der in LEADER verwendeten geringeren Dosis traten diese gehäuft auf. Befürchtete C-Zell-Hyperplasien der Schilddrüse blieben hingegen aus: Im laufend gemessenen Serum-Calcitonin war in den beiden Gruppen über die Studiendauer kein Unterschied festzustellen.

Unter Liraglutid mussten signifikant weniger Patienten insulinisiert werden. Damit einhergehend war die Rate an schweren Hypoglykämien deutlich geringer. Insgesamt war die Rate an Nebenwirkungen unter Liraglutid vergleichbar mit der Placebogruppe.

LEADER und EMPA-REG-OUTCOME im Vergleich

Wie lassen sich LEADER und EMPA-REG-OUTCOME nun in Bezug zueinander setzen? Dies ist nicht ohne weiteres möglich, da zum einen in den Studien unterschiedliche Patientenpopulationen vertreten waren (z. B. waren in EMPA-REG-OUTCOME ausschließlich Hochrisikopatienten vertreten), zum anderen die zugrunde liegenden Mechanismen noch weitgehend unbekannt sind. Zunächst fällt aber auf, dass die Geschwindigkeit, mit der die Eventkurven auseinander gehen, unterschiedlich ist: Empagliflozin scheint seine protektiven Effekte ein wenig schneller zu entfalten als Liraglutid. Die genauen Gründe dafür sind nicht ausreichend aufgedeckt, dürften jedoch mit der schnell einsetzenden milden diuretischen Wirkung und dem damit assoziierten Anstieg des Hämatokrits zusammenhängen. Diesem wird eine Verbesserung des myokardialen Sauerstoffangebots, jedoch auch eine tendenziell höhere Insultra-

te zugeschrieben. Auf welche Art und Weise Liraglutid seine kardioprotektiven Effekte entfaltet, ist ebenfalls nicht ausreichend geklärt. Es dürfte sich aber um eine Mischung aus den multiplen, in der Literatur beschriebenen, direkten und indirekten Schutzmechanismen von GLP-1 bzw. Liraglutid handeln [11].

Conclusio

Die LEADER-Studie demonstrierte eindrucksvoll, dass sich die bereits bekannten kurzfristigen Vorteile von Liraglutid (potente HbA1c-Senkung, Gewichtsreduktion, Blutdrucksenkung, LDL-Senkung) in der langfristigen Anwendung in einer reduzierten kardiovaskulären Mortalität niederschlagen. In der Langzeitanwendung zeigten sich indes keine unerwarteten Nebenwirkungen, insbesondere konnte die pankreatische Sicherheit demonstriert werden.

Literatur:

1. Moss SE, Klein R, Klein BE. Cause-specific mortality in a population-based study of diabetes. *Am J Pub Health* 1991; 81: 1158–62.
2. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545–59.
3. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet* 2009; 373: 2125–35.
4. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279–89.
5. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369: 1317–26.
6. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369: 1327–35.
7. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 232–42.
8. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117–28.
9. 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.
10. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311–22.
11. Sheikh A. Direct cardiovascular effects of glucagon like peptide-1. *Diabetol Metab Syndr* 2013; 5: 1–13.

Korrespondenzadresse:

Dr. Slobodan Peric

3. Medizinische Abteilung mit Stoffwechselmedizin und Nephrologie
Krankenhaus Hietzing bzw. Karl Landsteiner-Institut für Stoffwechselforschung und Nephrologie
A-1130 Wien, Wolkersbergenstraße 1
E-mail: slobodan.peric@wienkav.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung