



# GLP-1-Rezeptoragonisten – neues Wundermittel zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2?

## *GLP-1 Receptor Agonists – Miraculous Novel Treatment of Type 2 Diabetes?*

Andreas Sönnichsen

### Frage

In den vergangenen zwei Jahren sind mehrere randomisiert-kontrollierte Endpunktstudien zu injizierbaren GLP-1-Rezeptoragonisten (GLP-1-RA oder auch GLP-1-Analoga) publiziert worden. Ist es empfehlenswert, diese Präparate routinemäßig zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 einzusetzen, wenn durch Lebensstiländerung und Metformin keine befriedigende Stoffwechseleinstellung erzielt werden kann?

### Antwort

Im Gegensatz zu praktisch allen anderen Antidiabetika außer Metformin gibt es für die GLP-1-RA deutliche Hinweise auf einen Nutzen im Hinblick auf kardiovaskuläre Endpunkte, die einen Therapieversuch vor allem für jüngere, stark übergewichtige Patienten und Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen gerechtfertigt erscheinen lassen. Die positiven Effekte werden allerdings durch eine hohe Rate an gastrointestinalen Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen erkauft, die im Vergleich zu Placebo bei etwa jedem 20. Patienten zum Therapieabbruch führen. Eine abschließende Beurteilung von Nutzen und Risiken ist in Anbetracht fehlender Langzeitdaten derzeit noch nicht möglich.

### Question

In the past two years, several endpoint-studies evaluating the efficacy of injectable GLP-1-Receptor-Agonists (GLP-1-RA) have been published. Is it recommendable to use these drugs routinely in the treatment of diabetes type 2 if satisfactory metabolic control cannot be achieved with life style interventions and metformin alone?

### Answer

Unlike for most other antidiabetic drugs except Metformin, current study evidence reveals modest benefits for GLP-1-RAs regarding cardiovascular endpoints, thus justifying a therapeutic trial especially for younger, obese patients and patients with cardiovascular disease. The positive effects are mitigated, though, by frequent gastrointestinal adverse events like nausea and vomiting which lead to a discontinuation of treatment in about one of 20 patients compared to placebo. A final judgement of benefits and risks is not possible at the moment due to a lack of long-time observation.

### Hintergrund

Im Jahr 2006 wurde mit Exenatid (Byetta®) das erste injizierbare Inkretinmimetikum durch die EMA zugelassen. Das Medikament kam 2007 auf den deutschen Markt. Es handelt sich um ein Polypeptid aus 39 Aminosäuren, das ursprünglich aus dem Speichel der nordamerikanischen Krustenechse stammt und als Medikament heute biotechnologisch hergestellt wird. Als Polypeptid

muss das Arzneimittel injiziert werden, da es bei oraler Gabe durch die Peptidasen des Verdauungsapparats zerstört wird. Es ähnelt strukturell dem körpereigenen Glucagon-like-peptide 1 (GLP-1), einem Dünndarmhormon, das die glukoseabhängige Synthese und Freisetzung von Insulin aus der Betazelle stimuliert und gleichzeitig die Glukagon-Ausschüttung drosselt. Darüber hinaus hemmt GLP-1 die Magenentleerung und die Sekretion von Magensäure und es vermindert den

Appetit. Hierdurch wird eine Gewichtsabnahme unterstützt [1].

Inzwischen wurden diverse ähnliche Substanzen entwickelt. Liraglutid ist unter dem Handelsnamen Victoza® zur Diabetes-Therapie und in höherer Dosierung als Saxenda® zur Gewichtsreduktion zugelassen. Albiglutid und Dulaglutid kamen unter den Bezeichnungen Eperzan® und Trulicity® 2014 und 2015 auf den deutschen Markt. Im Gegensatz zu Exenatid und Liraglutid

müssen beide Medikamente nur einmal wöchentlich injiziert werden. Auch für Exenatid gibt es inzwischen unter dem Handelsnamen Bydureon® ein Präparat, das nur einmal pro Woche appliziert werden muss. Lixisenatid wurde 2014 zugelassen, jedoch aufgrund einer Negativbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss schon nach einem Monat wieder vom deutschen Markt genommen. Für Semaglutid wird die Zulassung in Kürze erwartet.

Für die Inkretinmimetika vom GLP-1-RA-Typ wurden in einem Cochrane Review aus 2011 eine mäßiggradige Blutzucker- und HbA<sub>1c</sub>-Senkung und eine günstige Auswirkung auf das Körpergewicht bei übergewichtigen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 attestiert [2]. In den Review wurden 17 randomisiert kontrollierte Studien mit einer Dauer von bis zu 26 Wochen inkludiert. Die mittlere HbA<sub>1c</sub>-Senkung lag bei 0,5–1 % im Vergleich zu Placebo und ungefähr in der gleichen Größenordnung wie bei Gabe eines Sulfonylharnstoffs. Das Körpergewicht sank um 0,5–2 kg im Vergleich zu Placebo.

Die wichtigsten unerwünschten Wirkungen sind Übelkeit, Erbrechen und Durchfall, die vor allem in den ersten Behandlungswochen auftreten. Das Hypoglykämierisiko ist gering. Im Jahr 2011 wurde eine Analyse der FDA-Datenbank zu unerwünschten Arzneimitteln publiziert, in der eine Häufung von Pankreatitiden, Pankreas-Karzinomen und Schilddrüsenkarzinomen unter der Einnahme von Inkretinmimetika zu beobachten war [3]. Bei der FDA-Datenbank handelt es sich jedoch um subjektive Einzelfallberichte ohne Beweis eines Zusammenhangs zwischen Medikament und Ereignis. Weder in den bisher vorliegenden randomisiert kontrollierten Studien noch in retrospektiven Beobachtungsstudien hat sich ein Zusammenhang zwischen der Anwendung von GLP-1-RA und Pankreatitis oder Krebs bestätigt (s.u.). Dennoch wird aufgrund der immer noch kurzen Gesamtbeobachtungszeit zur Vorsicht geraten, vor allem bei Patienten mit einer positiven Anamnese für Pankreatitis sowie bei positiver Familienanamnese für das C-Zell-Karzinom oder eine Multiple Endokrine Neoplasie Typ 2 [4].

Es stellt sich nun die Frage, ob GLP-1-Rezeptor-Agonisten neben der Senkung des HbA<sub>1c</sub> und des Körpergewichts auch das patientenrelevante Outcome

bei Diabetes mellitus Typ 2 positiv beeinflussen und ob sie als neuer Therapiestandard anzusehen sind.

## Methoden

Wir führten eine nicht-systematische Pubmed-Recherche mit folgender PICO-Fragestellung durch, wobei nur randomisiert kontrollierte Studien berücksichtigt wurden: Führt bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (P) die Gabe eines GLP-1-RA (I) im Vergleich zu Placebo oder Usual Care (C) zu einer Verbesserung des Outcomes (O), wobei dieses als Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, kardiovaskuläre Ereignisse (Herzinfarkt, Schlaganfall) oder auch als Kombination aus diesen Endpunkten definiert wurde.

## Ergebnisse

Wir identifizierten vier abgeschlossene randomisiert kontrollierte Endpunktstudien, jeweils eine mit Lixisenatid (ELIXA), Liraglutid (LEADER), Semaglutid (SUSTAIN-6) und Exenatid (EXSCCEL), und eine laufende Studie mit Dulaglutid (REWIND).

### ELIXA

Als erste wurde 2015 die ELIXA-Studie publiziert [5]. In dieser Studie wurden 6068 Patienten randomisiert, die innerhalb der vorausgehenden 180 Tage einen Herzinfarkt erlitten hatten oder wegen instabiler Angina pectoris hospitalisiert worden waren. Die Patienten erhielten entweder Lixisenatid oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie. Als primärer Endpunkt wurde ein Composite aus kardiovaskulärem Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall oder Hospitalisierung wegen instabiler Angina gewählt. Nach einer Beobachtungszeit von 25 Monaten unterschieden sich Interventions- und Kontrollgruppe nicht hinsichtlich des primären Endpunkts (Hazard ratio [HR] 1,02, 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,89–1,17), es konnte aber die Nichtunterlegenheit des GLP-1-RA als Hinweis auf die kardiovaskuläre Sicherheit der Substanz gezeigt werden. Auch bezüglich sekundärer Endpunkte (Gesamtmortalität, Einzelkomponenten des Composites, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz u.a.) fanden sich keine Unterschiede. Allerdings wur-

de Lixisenatid signifikant häufiger wegen unerwünschter Wirkungen abgesetzt als Placebo (Absolutes Risiko [AR] 11,4 % vs. 7,2 %, Absolute Risikozunahme [ARZ] 4,2 %, Number needed to harm [NNH] = 24), meist wegen gastrointestinaler Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen). Schwerwiegende Ereignisse (z.B. Pankreatitis, Karzinome) traten unter Lixisenatid nicht häufiger auf als unter Placebo.

### LEADER

Im Jahr 2016 wurde die LEADER-Studie mit 9340 Patienten veröffentlicht, die nach 3,5 Jahren Beobachtungszeit einen günstigen Effekt von Liraglutid im Vergleich zu Placebo hinsichtlich des primären Composite-Endpunkts (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall) zeigte (HR 0,87, 95%-KI 0,78–0,97, Absolute Risikoreduktion [ARR] 0,5 %/Behandlungsjahr, Number needed to treat [NNT] = 40 für eine fünfjährige Behandlung) [6]. Auch Gesamtmortalität (HR 0,85, 95%-KI 0,74–0,97, ARR 0,4 %/Behandlungsjahr, NNT = 50 für eine fünfjährige Behandlung) und mikrovaskuläre Ereignisse (vor allem Nephropathie, ARR 0,3 %/Behandlungsjahr, NNT = 66 für eine fünfjährige Behandlung) waren in der Liraglutid-Gruppe reduziert. Über 80% der Patienten der LEADER-Studie hatten zu Studienbeginn eine kardiovaskuläre Erkrankung und/oder eine Niereninsuffizienz im Stadium 3 oder höher. Übergewicht war zwar kein prädefiniertes Einschlusskriterium, aber der mittlere BMI der Studienpopulation lag bei 32,5 kg/m<sup>2</sup>. Der Nutzen der Behandlung war signifikant größer für Patienten mit einem BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, für jüngere Patienten (< 60 Jahren) und für Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen. Wie bereits in der ELIXA-Studie wurde auch in LEADER der GLP-1-RA signifikant häufiger abgesetzt als Placebo (ARZ 2,2 %, NNH = 46), wiederum meist wegen gastrointestinaler Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall. Pankreatitis oder Karzinome traten unter Liraglutid nicht häufiger auf als unter Placebo.

### SUSTAIN-6

Ähnlich vielversprechende Ergebnisse konnten in der SUSTAIN-6-Studie für den GLP-1-RA Semaglutid gezeigt werden [7]. Das Medikament ist in Deutschland und Österreich derzeit (noch) nicht verfü-

bar. In der SUSTAIN-6-Studie wurden 3297 Patienten entweder mit Semaglutid oder mit Placebo behandelt und 104 Wochen beobachtet. 83 % der Patienten wiesen eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung auf. Als primärer Endpunkt wurde wie schon in den anderen Studien ein Composite aus kardiovaskulärem Tod, Herzinfarkt und Schlaganfall festgelegt. Er trat in der Interventionsgruppe signifikant seltener auf als unter Placebo (HR 0,74, 95%-KI 0,58–0,95, ARR 1,15 % pro Behandlungsjahr, NNT = 18 für eine fünfjährige Behandlung). Die Gesamtmortalität blieb unbeeinflusst. Auch in der Sustain-6-Studie wurde die Medikation in der Interventionsgruppe signifikant häufiger abgebrochen als in der Kontrollgruppe (ARZ 6,9 %, NNH = 15), meist wegen gastrointestinaler Nebenwirkungen. Keine Unterschiede zeigten sich für Pankreatitiden oder Karzinome.

#### EXSCEL

Im September 2017 wurde eine weitere Endpunktstudie (EXSCEL) mit einem GLP-1-RA publiziert, und zwar mit Exenatid [8]. 14.752 Patienten erhielten entweder Exenatid oder Placebo und wurden für 3,2 Jahre beobachtet. Hinsichtlich des primären Endpunkts (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Herzinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall) zeigte sich in dieser Studie jedoch keine Überlegenheit für den GLP-1-RA, wenn auch mit knappem Ergebnis (HR 0,91, 95%-KI 0,83–1,00,  $p = 0,06$ ) und hoher Signifikanz für Nicht-Unterlegenheit (Sicherheit). Hinsichtlich des sekundären Endpunkts Gesamtmortalität war ein kleiner

Vorteil von Exenatid zu verzeichnen (HR 0,86, 95%-KI 0,77–0,97, ARR 0,3 % pro Behandlungsjahr, NNT 67 für eine fünfjährige Behandlung). Auch bei den Subgruppenanalysen fanden sich leichte positive Effekte (Vorteile für Exenatid hinsichtlich des primären Endpunkts bei Patienten  $\geq 65$  Jahren, bei Patienten mit einer Diabetesdauer  $> 5$  Jahren, und bei Patienten mit erhaltener Nierenfunktion [GFR  $\geq 60$  ml/min]).

#### REWIND

Mit Spannung wird erwartet, ob die positiven, aber teilweise auch widersprüchlichen Ergebnisse der bisherigen Endpunktstudien sich in der derzeit laufenden, weiteren Großstudie konkretisieren lassen. In REWIND wird Dulaglutid vs. Placebo an 9901 Patienten aus 24 Ländern getestet. Die Patienten haben entweder eine kardiovaskuläre Erkrankung (31 %) oder weisen ein hohes kardiovaskuläres Risiko auf. Der primäre Endpunkt ist auch hier wieder ein Composite aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Herzinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall. Die Studie ist unter NCT01394952 registriert und Studienprotokoll sowie Baselinedaten wurden bereits publiziert [9].

#### Metaanalyse

Die bisher abgeschlossenen und publizierten Endpunktstudien wurden in einer kürzlich publizierten Metaanalyse zusammengefasst [10]. Hinsichtlich des gemeinsamen Composite-Endpunkts aller vier Studien zeigte sich eine relative

Risikoreduktion (RR) von 10 % (HR 0,90, 95%-KI 0,82–0,99) sowie eine RR von 13 % für die kardiovaskuläre Mortalität (HR 0,87, 95%-KI 0,79–0,96) und von 12 % für die Gesamtmortalität (HR 0,88, 95%-KI 0,81–0,95). Hinsichtlich schwerer unerwünschter Ereignisse wie Pankreatitis oder Karzinom fand sich auch in der Metaanalyse kein Unterschied.

#### Fazit für die Praxis

Entsprechend lange Postmarketing-Beobachtungen liegen noch nicht in ausreichendem Maße vor, um auch seltenere schwerwiegende unerwünschte Wirkungen zuverlässig zu erfassen. Daher ist zwar ein abschließendes Urteil noch nicht möglich, es muss aber dennoch festgehalten werden, dass die GLP-1-RA nach derzeitiger Studienlage die vielversprechendsten neueren Antidiabetika sind. Sowohl im Hinblick auf kardiovaskuläre Endpunkte als auch auf Gewichtsabnahme und Stoffwechselkontrolle werden deutlich günstigere Effekte erzielt als durch die oralen Antidiabetika. Selbst für die allseits empfohlene First-Line-Behandlung mit Metformin gibt es keine belastbarere Studienevidenz. Die positiven Wirkungen von GLP-1-RA werden allerdings durch das relativ häufige Auftreten gastrointestinaler Nebenwirkungen, vor allem zu Behandlungsbeginn, erkaufte. Ein Behandlungsversuch erscheint aber gerechtfertigt, wenn durch Metformin alleine keine adäquate Stoffwechselkontrolle erzielt werden kann, vor allem bei jüngeren, stark übergewichtigen sowie Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen.

#### Literatur

1. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006; 368: 1696–705
2. Shyangdan DS, Royle P, Clar C, Sharma P, Waugh N, Snaith A. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, 10: CD006423. <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006423.pub2> (letzter Zugriff am 16.01.2018)
3. Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, Elashoff R, Butler PC. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology* 2011; 141: 150–6
4. Prasad-Reddy L, Isaacs D. A clinical review of GLP-1 receptor agonists: efficacy and safety in diabetes and beyond. *Drugs Context* 2015; 4: 1–19
5. 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
6. 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
7. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 1834–44
8. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 1228–39
9. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Design and baseline characteristics of participants in the Researching cardiovascular Events with a Weekly INcretin in Diabetes (REWIND) trial on the cardiovascular effects of dulaglutide. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 42–9
10. Bethel MA, Patel RA, Merrill P, et al. Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; pii: S2213–8587(17)30412–6