

## GLP-1-Rezeptoragonisten

# Prüfung auf Herz und Nieren



Fotos: vh

Dr. Adrian Hernandez

**Vor 50 Jahren dachte man, dass sämtliche Komplikationen bei Typ-2-Diabetikern unter Blutzuckersenkung genetisch determiniert seien. Eine Blutzuckersenkung hatte lediglich das Ziel, hyperglykämische Symptome zu mildern. Heute haben sich die Ansprüche an eine antidiabetische Therapie radikal verändert. Eine zuverlässige Blutzuckersenkung wird vorausgesetzt, und neutrale bis protektive Effekte auf Herz und Nieren sind erwünscht.**

Als in den frühen 1970er-Jahren eine Langzeitstudie (n = 1027) mit vier Antidiabetika (Tolbutamid, Phenformin, zwei Insulinstrategien) versus Placebo (d.h. Diät) wegen ausserordentlich vieler kardiovaskulärer Todesfälle unter dem Sulfonylharnstoff und unter dem Biguanid nach 7 Jahren vorzeitig abgebrochen werden musste (1), waren die Verwirrung und die darauf folgende Kontroverse um diese Nebenwirkungen gross, wie Prof. Rury Holman, University of Oxford (GB), am EASD-Kongress berichtet. Das gab den Anstoss für die 20 Jahre dauernde UKPDS-Studie bei neu diagnostizierten Typ-2-Diabetikern, die vor 40 Jahren ihren Anfang nahm. Diese gab mit ihren 21 vordefinierten Endpunkten Aufschluss über vaskuläre Nebenwirkungen von Diabetestherapien mit den damals verfügbaren Antidiabetika Sulfonylharnstoff, Metformin und Insulin. Die Hälfte der Teilnehmer wiesen bereits bei Studienaufnahme mikro- wie auch makrovaskuläre Komplikationen auf. Eine der wichtigen Erkenntnisse der Studie war, dass vor allen die mikrovasculären, aber auch die makrovaskulären Komplikationen mit Zunahme des HbA<sub>1c</sub>-Werts anstiegen (2).

Heute ist die Typ-2-Diabetes-Therapie um viele Substanzklassen reicher. Zu den modernen Erfordernissen gehört es, nicht nur den Blutzucker zuverlässig zu senken, sondern kardiovaskuläre Komplikationen nicht zu erhöhen, im besseren Fall sogar zu reduzieren. Dies auch bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen und eingeschränkter Nierenfunktion. Diesen Beweis haben in den letzten Jahren diverse GLP-1-Hemmer angetreten.

### Exenatid neutral

Exenatid, 1 × wöchentlich verabreicht, hat in der gross angelegten Nichtunterlegenheitsstudie EXSCEL (n = 14 752) nach 5 Follow-up-Jahren gezeigt, dass es bei Typ-2-Diabetikern mit und ohne vorbestehende kardiovaskuläre Erkrankung zwar seltener zu schweren kardiovaskulären Ereignissen (3-P-MACE bzw. kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Hirnschlag) führt als die Standardtherapie, Exenatid ist dieser aber nicht überlegen (3). In einer

Subgruppenanalyse wurde zudem untersucht, ob sich Unterschiede je nach Nierenfunktion zeigen. Die Analyse ergab, dass bei Patienten mit moderater Nierenfunktion (eGFR [geschätzte glomeruläre Filtrationsrate] < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) der kardiovaskuläre Einfluss von Exenatid neutral war und bei Patienten mit einer Nierenfunktion > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> eine bescheidene Risikoreduktion eintrat (4), wie Dr. Adrian Hernandez, Duke University, Durham (USA) berichtete.

### Liraglutid protektiv für Herz und Niere

Für den GLP-1-Rezeptoragonisten Liraglutid liegen ebenfalls kardiovaskuläre und renale Outcomedaten vor. Die kardiovaskuläre Outcomestudie LEADER belegte, dass Liraglutid 1,8 mg 1 × täglich zusätzlich zur Standardtherapie bei Typ-2-Diabetikern (n = 9340) mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) dieses Risiko im Vergleich zur Standardtherapie nach 3,8 Jahren um 13 Prozent senkt (5). Es liegen auch Daten vor, wonach Liraglutid das Risiko für die Entwicklung einer Nephropathie oder die Verschlechterung einer solchen im Vergleich zu Placebo reduziert (6).

In einer am EASD-Kongress von Prof. Neil Poulter vorgestellten Post-hoc-Subgruppenanalyse ging es nun darum, die kardiovaskuläre Langzeitwirkung von Liraglutid bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (eGFR < 60 und > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) oder Albuminurie ≥ 30 mg/g (Mikro- und Makroalbuminurie) und < 30 mg/g (Normoalbuminurie) zu untersuchen. Die Resultate zeigen, dass Liraglutid im Vergleich zur Standardtherapie die kardiovaskulären MACE-Ereignisse bei allen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz reduziert: Bei eGFR < 60 betrug die Hazard Ratio (HR) 0,69; bei eGFR ≥ 60 war die HR 0,94; bei Patienten mit Mikro- oder Makroalbuminurie lag die HR bei 0,83; mit Normoalbuminurie bei 0,92. Ein ähnliches Bild ergab sich auch für weitere kardiovaskuläre Ereignisse wie Hospitalisierung infolge Verschlechterung der Herzinsuffizienz, Angina pectoris, koronare Revaskularisationen sowie für die Gesamtsterblichkeit.

Dabei war das Risiko für schwere Nebenwirkungen und Hypoglykämien unter Liraglutid im Vergleich zu Placebo ungeachtet des eGFR-Ausgangswerts und des Albuminuriestatus reduziert, so Poulter.

Laut Poulter kann demnach Liraglutid bei Typ-2-Diabetikern mit und ohne chronische Niereninsuffizienz das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse reduzieren, ohne dabei das



Prof. Neil Poulter



Prof. Katherine Tuttle



Dr. Robert Silver

Risiko für schwere Nebenwirkungen zu erhöhen (7). Die Subgruppenanalyse wurde zeitgleich mit der Präsentation am Kongress in «Circulation» publiziert (8).

### Dulaglutid schont die Niere unabhängig vom Gewicht

Viele Antidiabetika werden über die Niere ausgeschieden, was problematisch wird, wenn deren Funktion eingeschränkt ist. Der einmal wöchentlich verabreichte lang wirksame GLP-1-Rezeptoragonist Dulaglutid wird nicht renal ausgeschieden. Die multizentrische Open-label-AWARD-7-Studie untersuchte während 52 Wochen die Wirksamkeit und Sicherheit von Dulaglutid plus Insulin lispro bei Patienten mit moderater bis schwerer Niereninsuffizienz im Vergleich zum Basalinsulin Insulin glargin plus Insulin lispro. Dabei zeigte sich, dass sich die eGFR in der Dulaglutidgruppe weniger stark verringerte als im Insulin-glargin-Arm und das Gewicht signifikant stärker gesenkt wurde (9).



Dr. Marcel Muskiet

Weil unter GLP-1-Rezeptoragonisten eine Gewichtsreduktion zu sehen ist, kam die Frage auf, ob sich eine solche auf die eGFR auswirken kann. Denn ein Gewichtsverlust kann den Serumkreatininspiegel erhöhen, wenn er vermehrt infolge sinkender Muskelmasse als Fettreduktion zustande kommt. Das beeinflusste die Berechnung der eGFR und es resultierten tiefere Werte, berichtet Prof. Katherine Tuttle, University of Washington, Spokane (USA). In der von ihr präsentierten Post-hoc-Analyse wurde untersucht, ob die in der AWARD-7-Studie beobachteten geringeren eGFR-Werte in der Dulaglutidgruppe mit der Gewichtsreduktion zusammenhängen. Anhand von Cystatin C, einem relativ neuen und muskelmassenunabhängigen Marker für eGFR, konnte festgestellt werden, dass keine signifikante Korrelation zwischen der eGFR und dem Gewichtsverlust besteht, unabhängig davon, wie dieser zustande gekommen ist (10).

### Semaglutid kardio- und möglicherweise auch renoprotektiv

Der lang wirksame, einmal wöchentlich zu verabreichende GLP-1-Rezeptoragonist Semaglutid hat in der kardiovaskulären Nichtunterlegenheits-Outcome-Studie SUSTAIN-6 bei Typ-2-Diabetikern mit hohem kardiovaskulärem Risiko nicht nur seine kardiovaskuläre Unbedenklichkeit, sondern auch eine kardiovaskulär protektive Wirkung unter Beweis gestellt. Im Vergleich zur Standardtherapie reduzierte sich das Risiko für MACE unter Semaglutid nach 104 Wochen um 26 Prozent (HR: 0,74) (11).

Einer der vordefinierten sekundären Endpunkte betraf die Entwicklung einer Nephropathie oder die Verschlechterung einer solchen. In der von Dr. Robert Silver, Southern New Hampshire Diabetes and Endocrinology, Nashua (USA), am Kongress präsentierten Post-hoc-Analyse ging es um den Effekt von Semaglutid auf die Nierenfunktion je nach eGFR bei Baseline. Die Teilnehmer dieser Subgruppe wurden in eGFR-Klassen eingeteilt: normal ( $> 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), milde Einschränkung (60–90); moderate Einschränkung ( $\geq 30$ –60) schwere Einschränkung ( $\leq 30$ ). Die Auswertung zeigte, dass

die eGFR in den ersten beiden Gruppen (normal und milde Einschränkung) anfänglich etwas stärker abfiel, die Kurve sich jedoch mit der Zeit auf Plazeboniveau annäherte. In den Gruppen mit moderater und starker Einschränkung der Nierenfunktion stieg die eGFR anfänglich etwas an und fiel dann weniger stark ab als unter Plazebo. Unter Semaglutid zeigte sich auch eine Reduktion der Albuminurie, gemessen anhand des Albumin-Kreatinin-Quotienten.

Das Auftreten einer Nephropathie oder die Verschlechterung einer schon bestehenden ereignete sich in der Semaglutidgruppe signifikant seltener als unter Plazebo (3,8 vs. 6,1%). Dies hauptsächlich wegen eines verringerten Neuauftretens einer Makroalbuminurie (12), so Silver. Unter Semaglutid traten keine die Niere betreffenden Sicherheitsvorbehalte auf, unabhängig von der Ausgangs-eGFR. Aufgrund dieser Ergebnisse scheint Semaglutid nicht nur kardio-, sondern auch renoprotektive Effekte zu haben, so Silver abschliessend.

### Lixisenatid kardionneutral

Mit der ELIXA-Studie (n = 6068) lieferte Lixisenatid als weiterer GLP-1-Rezeptoragonist kardiovaskuläre Langzeitdaten über 108 Wochen. Als primärer Endpunkt war die Kombination von kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt, Hirnschlag und Hospitalisation infolge instabiler Angina bei Patienten mit kürzlich erlittenem akutem Koronarsyndrom (ACS) definiert. Die Zugabe von Lixisenatid zur Standardtherapie unterschied sich in Bezug auf 4-P-MACE oder andere schwere Nebenwirkungen nicht signifikant von der Standardtherapie allein. Lixisenatid senkt den Blutzucker bei Patienten mit kürzlich erlittenem ACS demnach kardionneutral (13).

Post-hoc-Analyse-Ergebnisse, wie sich Lixisenatid auf die Nierenfunktion auswirkt, präsentierte Dr. Marcel Muskiet, University Medical Center, Amsterdam (NL), am Kongress. 74 Prozent der Patienten hatten anfänglich eine Normoalbuminurie, 19 Prozent eine Mikroalbuminurie und 7 Prozent eine Makroalbuminurie. Die Patienten mit Makroalbuminurie wiesen die längste Krankheitsdauer auf und am häufigsten eGFR-Werte zwischen 30 und 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Es zeigte sich, dass die eGFR mit zunehmender Studiendauer erwartungsgemäss abfiel. Dies war in beiden Studienarmen der Fall. Am wenigsten bei den Patienten mit Normo- und Mikroalbuminurie und am meisten bei jenen mit Makroalbuminurie. Die Veränderungen unterschieden sich in der Lixisenatidgruppe nicht signifikant von der Standardtherapiegruppe. Die Messwerte des Albumin-Kreatinin-Quotienten belegten jedoch eine Reduktion der Albuminurieprogression in der Lixisenatidgruppe, signifikant vor allem in der Patientengruppe mit Makroalbuminurie (14).

Bei Patienten ohne schwere Nierenfunktionsstörung (eGFR  $> 30$ ) und einem kürzlich erlittenen ACS verbessert eine zusätzliche Therapie mit Lixisenatid die Mikro- beziehungsweise Makroalbuminurie-Last über die glykämische Kontrolle hinaus, so das Fazit von Muskiet. ▲

Valérie Herzog

Quelle: «GLP1 receptor agonists, SGLT2 inhibitors and the kidney: new lessons from large clinical trials», Jahreskongress der European Association for the Study of Diabetes (EASD) 2018, 1. bis 5. Oktober in Berlin.

## Referenzen:

1. Goldner MG et al.: Effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. 3. Clinical implications of UGDP results. *JAMA* 1971; 218: 1400–1410.
2. UKPDS 35. *BMJ* 2000; 321: 405–412.
3. Holman RR et al.: Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 1228–1239.
4. Hernandez AF et al.: Cardiovascular safety and efficacy of exenatide once-weekly in patients with moderate renal dysfunction in the EXenatide Study of Cardiovascular Event Lowering (EXSCEL). Presented at EASD 2018, Berlin, Abstract 73.
5. Marso SP et al.: Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311–322.
6. Mann JFE et al.: Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 839–848.
7. Poulter N et al.: Liraglutide reduces major cardiovascular events in patients with chronic kidney disease: results from the LEADER trial. Presented at EASD 2018, Berlin, Abstract 74.
8. Mann JFE et al.: Effects of Liraglutide versus Placebo on Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease: Results from the LEADER Trial. *Circulation* 2018 Oct 3; Epub ahead of print.
9. Tuttle KR et al.: Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 605–617.
10. Tuttle KR et al.: Lesser eGFR decline with dulaglutide regardless of weight changes in people with type 2 diabetes and moderate to severe chronic kidney disease (AWARD-7). Presented at EASD 2018, Berlin, Abstract 76.
11. Marso SP et al.: Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 1834–1844.
12. Silver R et al.: Semaglutide treatment and renal function in the SUSTAIN 6 trial. Presented at EASD 2018, Berlin, Abstract 78.
13. Pfeffer MA et al.: Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2015; 373: 2247–2257.
14. Muskiet M et al.: Lixisenatide and renal outcomes in patients with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the ELIXA trial. Presented at EASD 2018, Berlin, Abstract 77.