Liraglutid und andere GLP-1-Agonisten
Blutzuckerkosmetik oder Outcomeverbesserung?

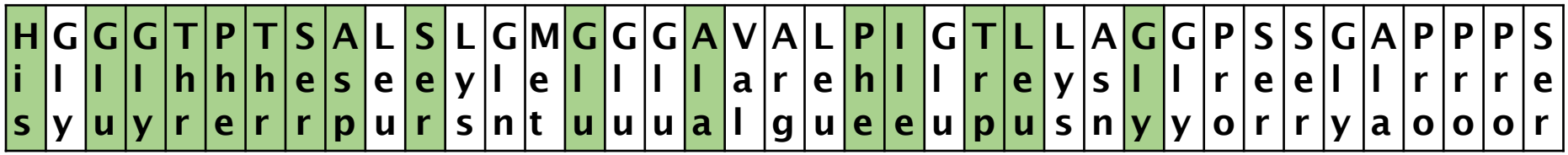
Univ. Prof. Dr. Andreas Sönnichsen

Abteilung für Allgemeinmedizin, Zentrum für Public Health

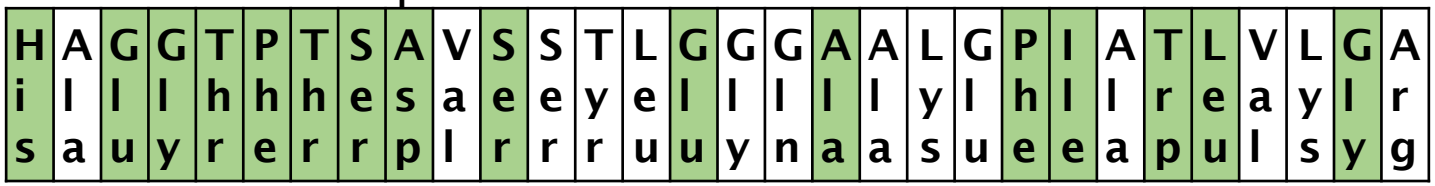
Gila-Krustenechse

Exendin-4 (Exenatid) versus Glucagon-like-peptide-1 (GLP-1)

Exendin-4 (Exenatid) – Peptid aus 39 Aminosäuren



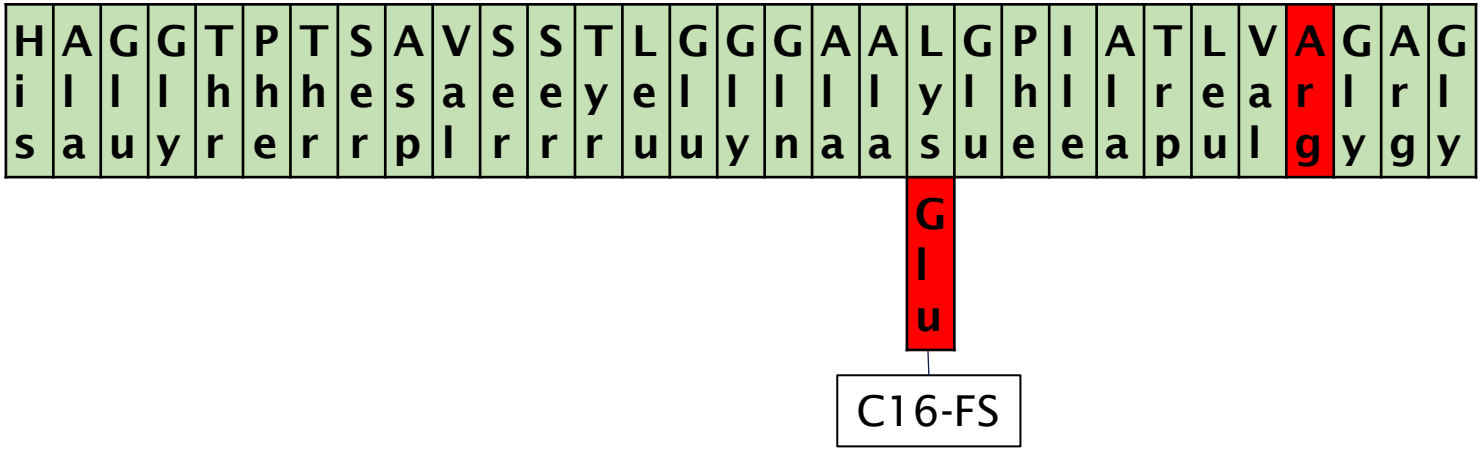
GLP-1 – Peptid aus 31 Aminosäuren



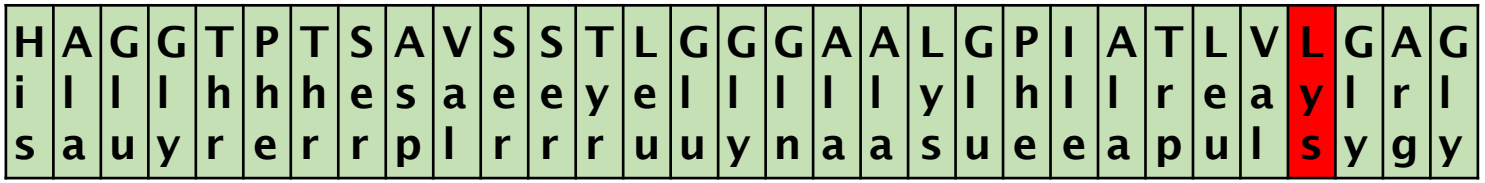
Übereinstimmung 41%

Liraglutid versus Glucagon-like-peptide-1 (GLP-1

Liraglutid– Peptid aus 32 Aminosäuren



GLP-1 – Peptid aus 31 Aminosäuren



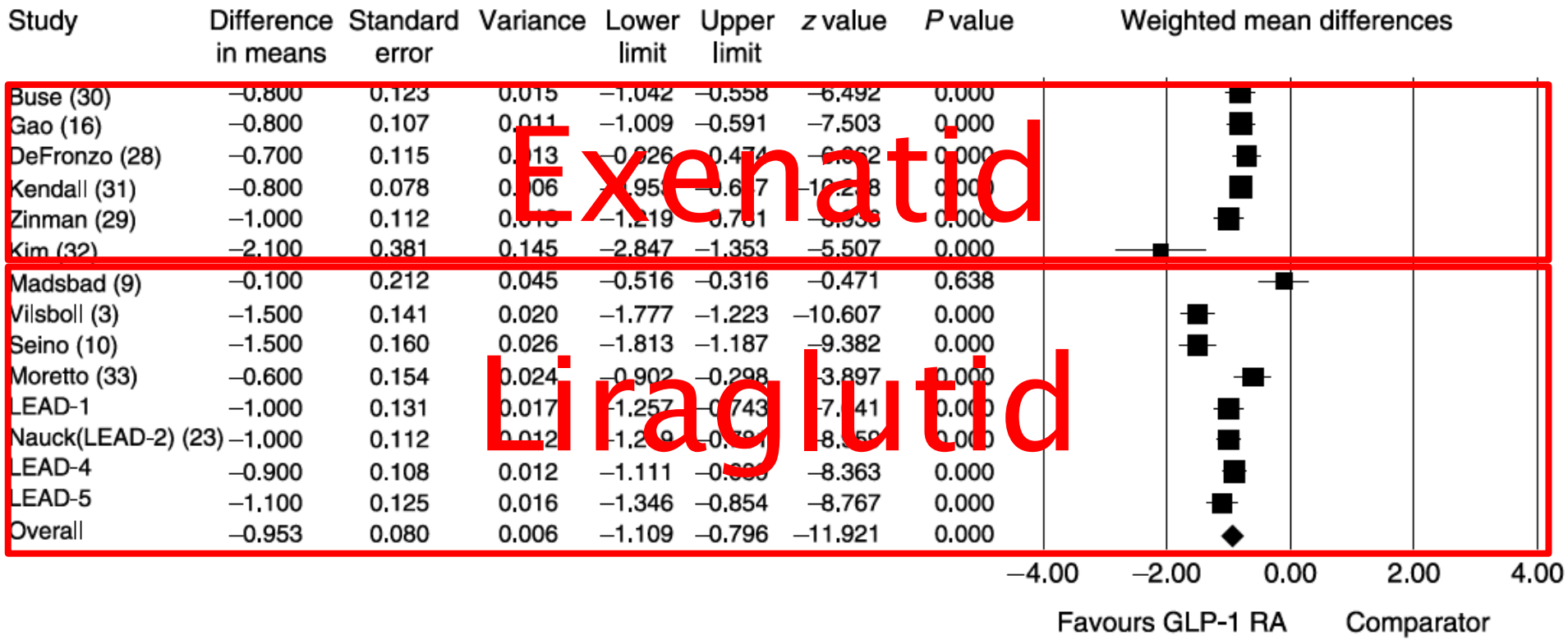
-enatide versus -glutide

-enatide	-glutide
Derivate des Echsengifts	Derivate von GLP-1
Exenatid Lixisenatid	Liraglutid Dulaglutid Albiglutid Semaglutid

Wirkungen von GLP-1

Im Pankreas	Gastrointestinal	Zentral
Glukoseabhängige Insulinfreisetzung	Verzögerung der Magenentleerung	Förderung des Sättigungsgefühls über Rezeptoren in der Area postrema
Senkung der Glukagonproduktion (Drosselung der Glukoneogenese in der Leber)	Hemmung der Magensaftsekretion	Ausschüttung von Orexin im Hypothalamus (katabole Wirkung, Erhöhung der Körpertemperatur)

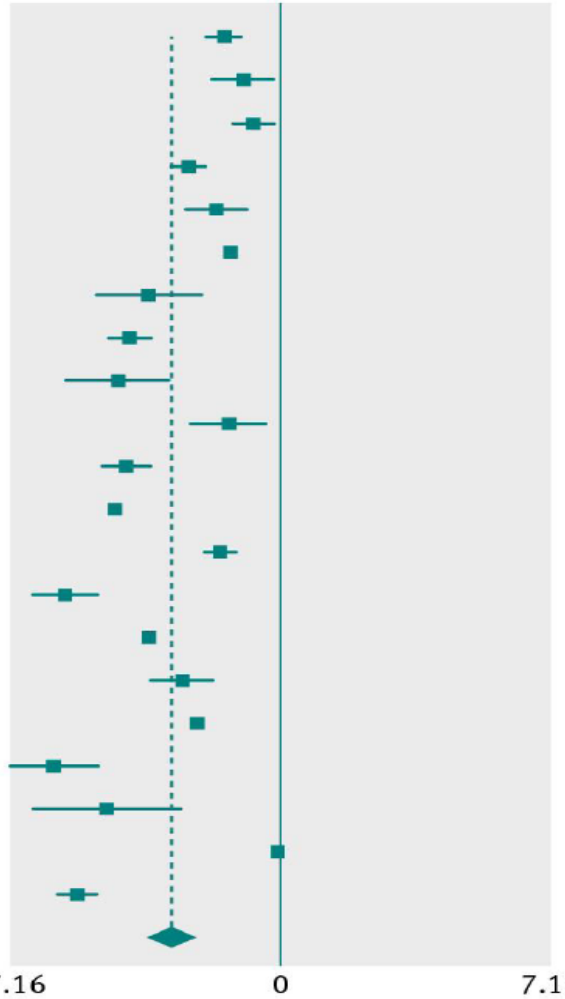
Wirkungen von GLP-1-Rezeptoragonisten auf den HbA1c-Wert



Monami et al. Eur J Endocrinol 2009;160:909

Wirkungen von GLP-1-Rezeptoragonisten auf das Körpergewicht

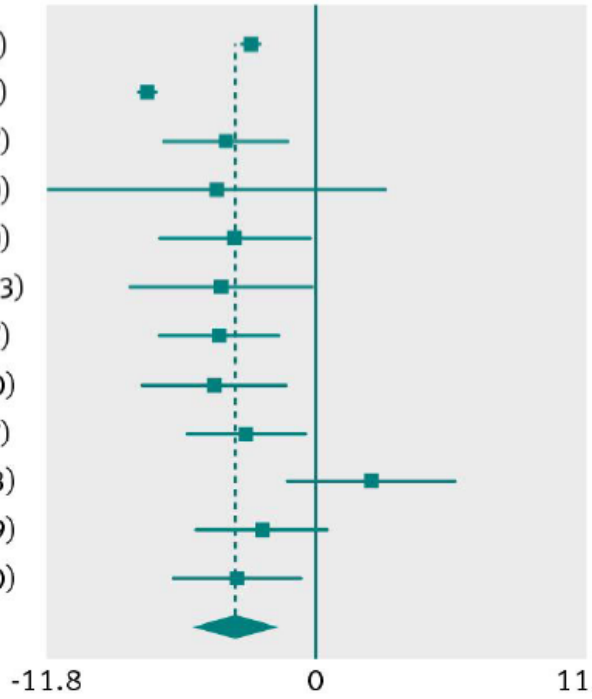
Trial	No of patients: GLP-1R agonist group	No of patients: Control group	Mean change (standard deviation): GLP-1R agonist group	Mean change (standard deviation): Control group	Weighted mean difference (95% CI)	Weight (%)	Weighted mean difference (95% CI)
Bergenstal 2010	160	166	-2.3 (3.0)	-0.8 (0.3)		4.98	-1.50 (-1.97 to -1.03)
Buse 2004	129	123	-1.6 (3.4)	-0.6 (3.3)		4.74	-1.00 (-1.83 to -0.17)
Kendall 2005	241	247	-1.6 (3.1)	-0.9 (3.1)		4.93	-0.70 (-1.26 to -0.14)
Pratley 2010	221	219	-3.4 (3.0)	-1.0 (1.8)		4.98	-2.42 (-2.88 to -1.96)
Moretto 2008	78	78	-3.1 (2.7)	-1.4 (2.7)		4.74	-1.70 (-2.53 to -0.87)
Nauck 2009	242	122	-2.8 (0.2)	-1.5 (0.3)		5.09	-1.30 (-1.36 to -1.24)
Garber 2009	246	248	-2.5 (7.8)	1.0 (7.9)		4.21	-3.50 (-4.89 to -2.11)
Diamant 2010	233	223	-2.6 (3.1)	1.4 (3.0)		4.93	-4.00 (-4.55 to -3.45)
DeFronzo 2010	45	45	-2.8 (3.4)	1.5 (3.4)		4.21	-4.30 (-5.69 to -2.91)
Russell-Jones 2009	230	114	-1.8 (5.0)	-0.4 (4.1)		4.59	-1.38 (-2.38 to -0.38)
Heine 2005	282	267	-2.3 (3.9)	1.8 (4.0)		4.86	-4.10 (-4.76 to -3.44)
Astrup 2009	93	98	-7.2 (0.5)	-2.8 (0.5)		5.08	-4.40 (-4.54 to -4.26)
Elkin 2010	20	20	-3.2 (0.5)	-1.6 (0.9)		4.99	-1.60 (-2.04 to -1.16)
Davies 2009	118	117	-2.7 (3.4)	3.0 (3.4)		4.72	-5.71 (-6.57 to -4.85)
Rosenstock 2010	73	70	-5.1 (0.5)	-1.6 (0.5)		5.08	-3.50 (-3.66 to -3.34)
Zinman 2009	178	177	-2.0 (4.0)	0.6 (4.0)		4.74	-2.60 (-3.43 to -1.77)
Apovian 2010	96	98	-6.2 (0.5)	-4.0 (0.5)		5.08	-2.19 (-2.34 to -2.04)
Bergenstal 2009	124	124	-1.9 (3.8)	4.1 (5.4)		4.44	-6.00 (-7.16 to -4.84)
Bunck 2009	36	33	-3.6 (3.6)	1.0 (4.6)		3.59	-4.60 (-6.56 to -2.64)
Marre 2009	234	114	-0.2 (0.0)	-0.1 (0.6)		5.08	-0.10 (-0.22 to 0.02)
Nauck 2007	253	248	-2.5 (3.2)	2.9 (3.0)		4.94	-5.40 (-5.94 to -4.86)
Overall; P=0.00						100.00	-2.90 (-3.59 to -2.22)



Vilsboll et al. BMJ 2012;344:d7771

Wirkungen von GLP-1-Rezeptoragonisten auf den Blutdruck

Trial	No of patients		Mean change (standard deviation)		Weighted mean difference (95% CI)	Weight (%)	Weighted mean difference (95% CI)
	GLP-1R agonist group	Control group	GLP-1R agonist group	Control group			
Astrup 2010	82	78	-6.9 (1.3)	-4.0 (1.2)		10.59	-2.90 (-3.29 to -2.51)
Apovian 2010	96	98	-9.4 (1.4)	-2.0 (1.4)		10.59	-7.47 (-7.86 to -7.08)
Bergensthal 2010	160	166	-3.2 (12.7)	0.8 (12.7)		8.72	-4.00 (-6.76 to -1.24)
Bunck 2009	36	33	-3.5 (12.8)	0.9 (18.0)		4.09	-4.40 (-11.83 to -3.03)
Davies 2009	118	117	-2.9 (13.0)	0.7 (13.0)		8.05	-3.60 (-6.93 to -0.27)
Moretto 2008	78	77	-4.3 (13.3)	-0.08 (12.3)		7.23	-4.22 (-8.25 to -0.19)
Garber 2009	217	212	-3.6 (14.1)	0.7 (13.7)		8.86	-4.30 (-6.93 to -1.67)
Zinman 2009	178	177	-5.6 (14.7)	-1.1 (16.0)		8.21	-4.50 (-7.69 to -1.31)
Kendall 2005	241	247	-2.0 (15.0)	1.1 (14.7)		8.85	-3.10 (-5.74 to -0.46)
Buse 2004	129	123	0.8 (15.7)	-1.6 (14.3)		7.61	-2.40 (-1.30 to 6.10)
Diamant 2010	233	223	-3.0 (16.6)	-0.6 (14.9)		8.56	-2.40 (-5.29 to 0.49)
Heine 2005	282	267	-4.1 (17.8)	-0.6 (16.0)		8.63	-3.50 (-6.33 to -0.67)
Overall; P=0.00						100.00	-3.57 (-5.49 to -1.66)



Vilsboll et al. BMJ 2012;344:d7771

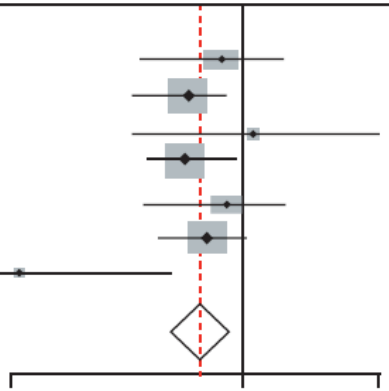
GLP-1-Rezeptoragonisten: Wirkungen auf patientenrelevante Endpunkte und kardiovaskuläre Sicherheit

Studie	Substanz	Jahr	Dauer	N Inter-vention	N Control	Studien-zentren	Länder
ELIXA	Lixisenatid	2015	2,1 J.	3034	3034	782	49
LEADER	Liraglutid (Victosa)	2016	3,8 J.	4668	4672	410	32
SUSTAIN-6	Semaglutid s.c.	2016	2,1 J.	1648	1649	230	20
EXSCEL	Exenatid	2017	3.2 J.	7356	7396	687	35
Harmony Outcomes	Albiglutid	2018	1,6 J.	4731	4732	610	28
REWIND	Dulaglutid	2019	5,4 J.	4949	4952	371	24
PIONEER 6	Semaglutid p.o.	2019	1,3 J.	1591	1592	214	21

Kristensen et al. Lancet Diab Endocrinol 2019;7:776

GLP-1-Rezeptoragonisten: Wirkungen auf patientenrelevante Endpunkte und kardiovaskuläre Sicherheit

	GLP-1 receptor agonist n/N (%)	Placebo n/N (%)	Hazard ratio (95% CI)	NNT (95% CI)	p value
All-cause mortality					
ELIXA	211/3034 (7%)	223/3034 (7%)	0·94 (0·78–1·13)		0·50
LEADER	381/4668 (8%)	447/4672 (10%)	0·85 (0·74–0·97)		0·02
SUSTAIN-6	62/1648 (4%)	60/1649 (4%)	1·05 (0·74–1·50)		0·79
EXSCEL	507/7356 (7%)	584/7396 (8%)	0·86 (0·77–0·97)		0·016*
Harmony Outcomes	196/4731 (4%)	205/4732 (4%)	0·95 (0·79–1·16)		0·64
REWIND	536/4949 (11%)	592/4952 (12%)	0·90 (0·80–1·01)		0·067
PIONEER 6	23/1591 (1%)	45/1592 (3%)	0·51 (0·31–0·84)		0·008
Overall (I^2=16·5%, p=0·304)	1916/27 977 (7%)	2156/28 027 (8%)	0·88 (0·83–0·95)	113 (80 to 271)	0·001



Beobachtungsdauer: 1,3-5,4 J., Median 2,1 J., Mittelwert 2,8 Jahre
ARR 0,844, NNT 119

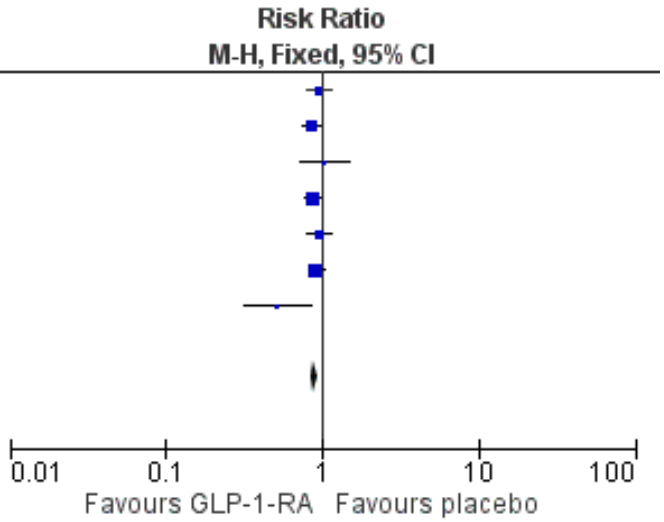
Kristensen et al. Lancet Diab Endocrinol 2019;7:776

iche Beobachtungszeit:

GLP-1-Rezeptoragonisten: Wirkungen auf patientenrelevante Endpunkte und kardiovaskuläre Sicherheit

Study or Subgroup	GLP-1-RA Events	GLP-1-RA Total	Placebo Events	Placebo Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
ELIXA 2015	211	6371	223	6371	10.4%	0.95 [0.79, 1.14]	2015
LEADER 2016	381	17738	447	17754	20.7%	0.85 [0.75, 0.98]	2016
SUSTAIN-6 2016	62	3461	60	3463	2.8%	1.03 [0.73, 1.47]	2016
EXSCEL 2017	507	23539	584	23667	27.0%	0.87 [0.78, 0.98]	2017
Harmony Outcomes 2018	196	7570	205	7571	9.5%	0.96 [0.79, 1.16]	2018
REWIND 2019	536	26725	592	26741	27.5%	0.91 [0.81, 1.02]	2019
PIONEER-6 2019	23	2068	45	2070	2.1%	0.51 [0.31, 0.84]	2019
Total (95% CI)		**87472**		**87637**	**100.0%**	**0.89 [0.84, 0.95]**	
Total events	1916		2156				

Heterogeneity: Chi² = 6.96, df = 6 (P = 0.32); I² = 14%
Test for overall effect: Z = 3.74 (P = 0.0002)

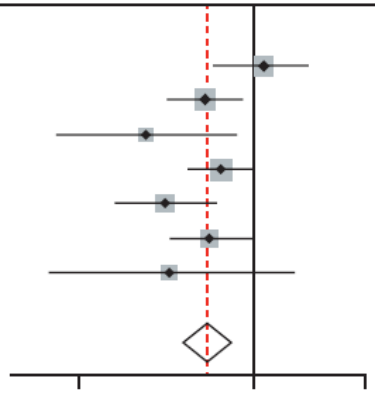


Event-rate 2,19 vs. 2,46 pro 100 person years
ARR 0,27
NNT = 370 für 1 J. Behandlung
NNT = 74 für 5 J. Behandlung
NNT = 37 für 10 J. Behandlung

iche Beobachtungszeit:

GLP-1-Rezeptoragonisten: Wirkungen auf patientenrelevante Endpunkte und kardiovaskuläre Sicherheit

	GLP-1 receptor agonist n/N (%)	Placebo n/N (%)	Hazard ratio (95% CI)	NNT (95% CI)	p value
Three-component MACE					
ELIXA	400/3034 (13%)	392/3034 (13%)	1·02 (0·89–1·17)		0·78
LEADER	608/4668 (13%)	694/4672 (15%)	0·87 (0·78–0·97)		0·015
SUSTAIN-6	108/1648 (7%)	146/1649 (9%)	0·74 (0·58–0·95)		0·016
EXSCEL	839/7356 (11%)	905/7396 (12%)	0·91 (0·83–1·00)		0·061
Harmony Outcomes	338/4731 (7%)	428/4732 (9%)	0·78 (0·68–0·90)		<0·001
REWIND	594/4949 (12%)	663/4952 (13%)	0·88 (0·79–0·99)		0·026
PIONEER 6	61/1591 (4%)	76/1592 (5%)	0·79 (0·57–1·11)		0·17
Overall (I^2=40·9%, p=0·118)	2948/27 977 (11%)	3304/28 027 (12%)	0·88 (0·82–0·94)	75 (50–151)	<0·001



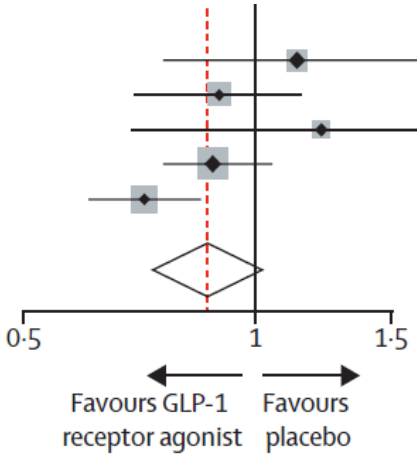
Beobachtungsdauer: Median 2,1 J., Mittelwert 2,8 Jahre
ARR 1,25, NNT 80

Kristensen et al. Lancet Diab Endocrinol 2019;7:776

ichere Beobachtungszeit:

GLP-1-Rezeptoragonisten: Wirkungen auf patientenrelevante Endpunkte und kardiovaskuläre Sicherheit

Worsening of kidney function					
ELIXA	41/3031 (1%)	35/3032 (1%)	1·16 (0·74–1·83)		0·513
LEADER	87/4668 (2%)	97/4672 (2%)	0·89 (0·67–1·19)		0·43
SUSTAIN-6	18/1648 (1%)	14/1649 (1%)	1·28 (0·64–2·58)		0·48
EXSCEL	246/6456 (4%)	273/6458 (4%)	0·88 (0·74–1·05)		0·164
REWIND	169/4949 (3%)	237/4952 (5%)	0·70 (0·57–0·85)		<0·001
Overall (I^2=42·7%, p=0·137)	561/20752 (3%)	656/20763 (3%)	0·87 (0·73–1·03)	247 (119 to –1072†)	0·098



Kristensen et al. Lancet Diab Endocrinol 2019;7:776

iche Beobachtungszeit:

GLP-1-Rezeptoragonisten: Wirkungen auf patientenrelevante Endpunkte und kardiovaskuläre Sicherheit

Outcome	HR	95% KI
MACE (MI, stroke, CV-death)	0,88	0,82-0,94
CV-death	0,88	0,81-0,96
MI (fatal + non-fatal)	0,91	0,84-1,00
Stroke (fatal + non-fatal)	0,84	0,76-0,93
All-cause mortality	0,88	0,83-0,95
Hospital admission for heart failure	0,91	0,83-0,99
Compos. kidney outcome	0,83	0,78-0,89
Worsening kidney function	0,87	0,73-1,03

Keine Effekte auf andere mikrovaskuläre Endpunkte.

Kristensen et al. Lancet Diab Endocrinol 2019;7:776

iche Beobachtungszeit:

GLP-1-Rezeptoragonisten: unerwünschte Wirkungen

Adverse event	Number of cases ID	C	Number of trials[a]	MH–OR (95%, CI)	*P*
Nausea					
GLP-1 receptor agonists	1354	230	17	3.88 (2.79, 5.42)	<0.001
Exenatide b.i.d	818	133	10	8.38 (4.27, 16.48)	<0.001
Liraglutide	522	69	6	3.48 (2.29, 5.28)	<0.001
Vomiting					
GLP-1 receptor agonists	365	56	14	4.23 (2.67, 6.13)	<0.001
Exenatide b.i.d	253	42	9	4.54 (3.24, 6.38)	<0.001
Liraglutide	108	11	5	4.26 (1.01, 18.07)	0.049
Diarrhea					
GLP-1 receptor agonists	396	88	14	2.36 (1.67, 3.33)	<0.001
Exenatide b.i.d	192	49	9	2.56 (1.85, 3.54)	<0.001
Liraglutide	204	35	5	2.36 (1.67, 3.33)	<0.001

Monami et al. Eur J Endocrinol 2009;160:909

GLP-1-Rezeptoragonisten: unerwünschte Wirkungen

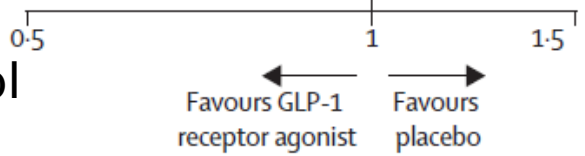
OutcomeNNH	OR	95% KI	NNH
Cholelithiasis oder Cholezystitis	1,28	1,11-1,48	84
Pankreatitis	0,93	0,65-1,34	
Pankreaskarzinom	0,84	0,53-1,35	
Übelkeit (Liraglutid 1,8mg/d)	5,34	3,21-0,92	84
Erbrechen (Liraglutid 1,8mg/d)	6,90	3,34-15,50	143
Durchfall (Liraglutid 1,8mg/d)	3,70	2,47-5,94	200
Bauchschmerzen	3,67	1,02-13,19	583
Therapieabbruch wegen UAW	1,34	1,16-1,56	44

Nur geringes Hypoglykämie-Risiko!
Krebsrisiko unklar!

Monami et al. Diab Obes Metab 2017; 19:1233,
Sun et al. Diab Techn Ther 2015; 17:35
Marso et al. NEJM 2016; 375:311

GLP-1-Rezeptor-Agonisten: Subgruppeneffekte auf MACE (CV-death, MI, stroke)

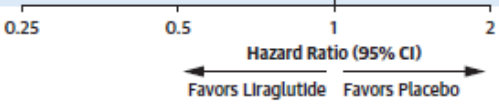
	GLP-1 receptor agonist n/N (%)	Placebo n/N (%)	Hazard ratio (95% CI)	$p_{interaction}$
Established cardiovascular disease				0·24
Yes	2431/21253 (11%)	2755/21202 (13%)	0·86 (0·80–0·93)	
No	480/6428 (7%)	518/6555 (8%)	0·94 (0·83–1·07)	
Baseline HbA_{1c}*				0·22
High	1645/14507 (11%)	1865/14298 (13%)	0·85 (0·78–0·91)	
Low	1300/13407 (10%)	1442/13661 (11%)	0·91 (0·84–0·98)	
Median duration of follow–up				0·53
<3 years	907/11004 (8%)	1042/11007 (9%)	0·84 (0·71–1·00)	
≥3 years	2041/16973 (12%)	2262/17020 (13%)	0·89 (0·84–0·94)	
Drug dosing				0·34
Daily	1069/9293 (12%)	1162/9298 (12%)	0·92 (0·80–1·05)	
Weekly	1879/18684 (10%)	2142/18729 (11%)	0·85 (0·78–0·93)	
Human GLP–1 homology				0·06
Yes	1709/17587 (10%)	2007/17597 (11%)	0·84 (0·79–0·90)	
No	1239/10390 (12%)	1297/10430 (12%)	0·95 (0·85–1·06)	
BMI, kg/m^2				1·00
<30†	1254/11752 (11%)	1403/11904 (12%)	0·87 (0·78–0·98)	
≥30†	1679/16116 (10%)	1892/16011 (12%)	0·87 (0·81–0·92)	
Age, Years				0·79
<65‡	1249/14195 (9%)	1346/13948 (10%)	0·85 (0·72–0·99)	
≥65‡	1705/13782 (12%)	1965/14079 (14%)	0·87 (0·81–0·93)	
Baseline eGFR, mL/min per m^2				0·72
<60	771/5341 (14%)	865/5432 (16%)	0·88 (0·76–1·03)	
≥60	1576/17653 (9%)	1773/17598 (10%)	0·85 (0·76–0·96)	



Kristensen et al. Lancet Diab Endocrinol 2019;7:776

GLP-1-Rezeptor-Agonisten: Subgruppen mit und ohne Herzinsuffizienz

Event Patients	Total, N (%)	Liraglutide, N (%)	Placebo, N (%)	Hazard Ratio (95% CI)	p interaction Value
Major Adverse Cardiovascular Events (MACE)					
Overall	**1,302 (13.9)**	**608 (13.0)**	**694 (14.9)**	**0.87 (0.78; 0.97)**	
New York Heart Association (NYHA) functional class I–III	312 (18.7)	142 (17.0)	170 (20.4)	0.81 (0.65; 1.02)	0.53
No heart failure (HF)	990 (12.9)	466 (12.2)	524 (13.6)	0.88 (0.78; 1.00)	
Expanded MACE					
Overall	**2,010 (21.5)**	**948 (20.3)**	**1,062 (22.7)**	**0.88 (0.81; 0.96)**	
NYHA functional class I–III	520 (31.2)	244 (29.2)	276 (33.2)	0.86 (0.72; 1.02)	0.72
No HF	1,490 (19.4)	704 (18.4)	786 (20.5)	0.89 (0.80; 0.98)	
Cardiovascular (CV) Death					
Overall	**497 (5.3)**	**219 (4.7)**	**278 (6.0)**	**0.78 (0.66; 0.93)**	
NYHA functional class I–III	164 (9.8)	76 (9.1)	88 (10.6)	0.85 (0.63; 1.16)	0.50
No HF	333 (4.3)	143 (3.7)	190 (4.9)	0.75 (0.60; 0.93)	
Nonfatal MI					
Overall	**598 (6.4)**	**281 (6.0)**	**317 (6.8)**	**0.88 (0.75; 1.03)**	
NYHA functional class I–III	125 (7.5)	54 (6.5)	71 (8.5)	0.74 (0.52; 1.06)	0.29
No HF	473 (6.2)	227 (5.9)	246 (6.4)	0.92 (0.77; 1.10)	
Hospitalization for Unstable Angina Pectoris					
Overall	**246 (2.6)**	**122 (2.6)**	**124 (2.7)**	**0.98 (0.76; 1.26)**	
NYHA functional class I–III	52 (3.1)	22 (2.6)	30 (3.6)	0.72 (0.42; 1.25)	0.22
No HF	194 (2.5)	100 (2.6)	94 (2.4)	1.06 (0.80; 1.41)	
Nonfatal Stroke					
Overall	**336 (3.6)**	**159 (3.4)**	**177 (3.8)**	**0.89 (0.72; 1.11)**	
NYHA functional class I–III	57 (3.4)	27 (3.2)	30 (3.6)	0.89 (0.53; 1.50)	0.99
No HF	279 (3.6)	132 (3.4)	147 (3.8)	0.89 (0.71; 1.13)	
HF Hospitalization					
Overall	**466 (5.0)**	**218 (4.7)**	**248 (5.3)**	**0.87 (0.73; 1.05)**	
NYHA functional class I–III	216 (13.0)	108 (12.9)	108 (13.0)	0.98 (0.75; 1.28)	0.22
No HF	250 (3.3)	110 (2.9)	140 (3.6)	0.78 (0.61; 1.00)	
HF Hospitalization or CV Death					
Overall	**864 (9.3)**	**392 (8.4)**	**472 (10.1)**	**0.82 (0.72; 0.94)**	
NYHA functional class I–III	324 (19.4)	157 (18.8)	167 (20.1)	0.92 (0.74; 1.15)	0.19
No HF	540 (7.0)	235 (6.1)	305 (7.9)	0.77 (0.65; 0.91)	
Coronary Revascularization					
Overall	**846 (9.1)**	**405 (8.7)**	**441 (9.4)**	**0.91 (0.80; 1.04)**	
NYHA functional class I–III	162 (9.7)	73 (8.7)	89 (10.7)	0.80 (0.59; 1.10)	0.38
No HF	684 (8.9)	332 (8.7)	352 (9.2)	0.94 (0.81; 1.09)	
All-Cause Death					
Overall	**828 (8.9)**	**381 (8.2)**	**447 (9.6)**	**0.85 (0.74; 0.97)**	
NYHA functional class I–III	251 (15.1)	119 (14.3)	132 (15.9)	0.89 (0.70; 1.14)	0.63
No HF	577 (7.5)	262 (6.8)	315 (8.2)	0.83 (0.70; 0.97)	
HF Hospitalization or All-Cause Death					
Overall	**1,159 (12.4)**	**541 (11.6)**	**618 (13.2)**	**0.87 (0.77; 0.97)**	
NYHA functional class I–III	394 (23.6)	193 (23.1)	201 (24.2)	0.94 (0.77; 1.15)	0.31
No HF	765 (10.0)	348 (9.1)	417 (10.9)	0.83 (0.72; 0.96)	

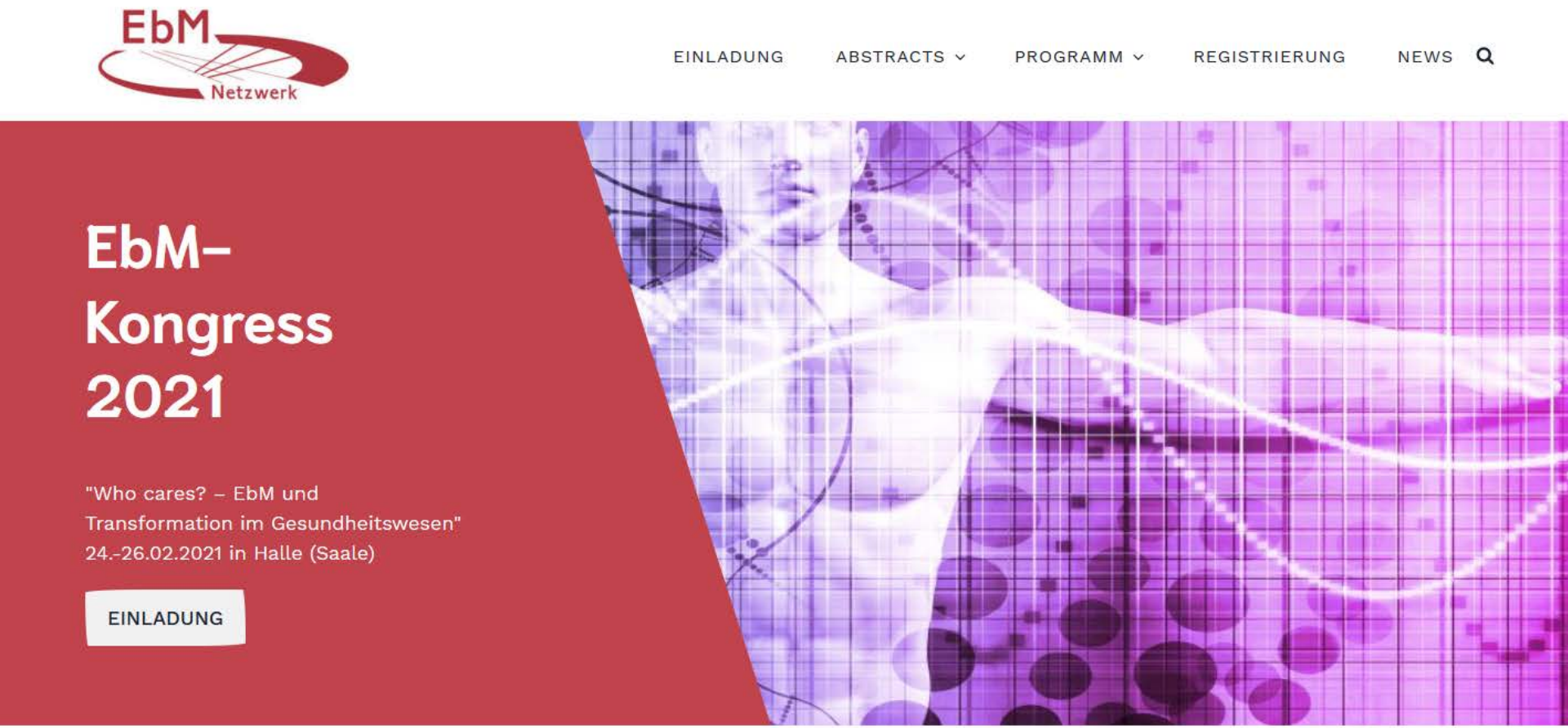


GLP-1-Rezeptor-Agonisten: Studienkritik

Kritikpunkte	Bedeutung
Hohe Anzahl Studienzentren und Länder	Fehlende Übertragbarkeit auf A/D
Gleichzeitige Verbesserung anderer Risikofaktoren (z.B. Blutdruck)	Fraglich, ob die Effekte dem GLP-1-RA zuzuordnen sind
Nur geringe Effekte	Letztendlich ungünstiges Verhältnis von NNT zu NNH
Bisher kurze Laufzeiten der Studien (max. 5,4 J.)	Noch wenig Daten zur Langzeitsicherheit

Fazit

- Nach den vorliegenden Daten verbessern GLP-1-RA das kardiovaskuläre Outcome und senken die Gesamtmortalität
- Die Effekte sind jedoch gering (NNT ca. 70/5 Jahre)
- ca. jeder 40. Patient bricht die Therapie wegen UAWs ab.
- Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung und/oder hohem Risiko profitieren am ehesten.
- GLP-1-RA führen zur Gewichtsabnahme und bergen selbst allenfalls ein geringes Hypoglykämie-Risiko.

Lust auf mehr evidenzbasierte Medizin?

Dann kommen Sie doch auf den EbM-Kongress 2021 in Halle!