

## Dulaglutid beeinflusst Herz, Kreislauf und Nieren vorteilhaft

r -- Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2019 Jul 13;394:121-30  
[\[LINK\]](#)

Zusammenfassung: Markus Gnädinger

Kommentar: Christoph Henzen

[Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 2019 Jul 13;394:131-8](#)

### Warum diese Studien?

Bisherige Studien mit GLP-1-Rezeptor-Agonisten schlossen überdurchschnittlich viele Personen mit einer kardiovaskulären Anamnese ein und verfolgten diese über maximal zwei Jahre. In der vorliegenden Studie sollte überprüft werden, wie sich kardiale und renale Endpunkte bei Typ-2-Diabeteskranken mit einem durchschnittlichen Risikoprofil in der Langzeitanwendung entwickeln.

### Was hat man gefunden?

Basierend auf einer komplexen alters- und risikoabhängigen Einschlussmethodik wurden von August 2011 bis August 2013 in 371 Zentren in 24 Ländern 9'901 über 50 Jahre alte Personen mit Typ-2-Diabetes nach einer Placebo-«Run in»-Periode randomisiert. 4'949 Personen wurden der Dulaglutid-Gruppe (Trulicity®, 1,5 mg/Woche s.c.) und 4'952 der Placebo-Gruppe zugeteilt. Die Teilnehmenden waren im Mittel rund 66 Jahre alt; 46% waren Frauen. Die mediane Diabetesdauer lag bei 9,5 Jahren, das mediane HbA1c bei 7,2%, die mediane glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) bei 75 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (22% hatten eine eGFR unter 60 ml/min). Die Teilnehmenden blieben median 5,4 Jahre in der Studie. Der zusammengesetzte kardiovaskuläre Endpunkt (Myokardinfarkt, Hirnschlag, Tod infolge kardiovaskulärer oder unbekannter Ursache) trat unter Dulaglutid mit einer Häufigkeit von 2,4 pro 100 Personenjahre auf, unter Placebo lag die Häufigkeit bei 2,7 (Hazard Ratio [HR] 0,88, 95%-CI 0,79-0,99). Signifikant reduziert wurden die Hirnschläge: Dulaglutid 0,61, Placebo 0,81 auf 100 Personenjahre (HR 0,76, 95% CI 0,62-0,95). Nicht-signifikante Reduktionen zeigten sich für Myokardinfarkt, Todesfälle (kardiovaskulär und nicht-kardiovaskulär) und Hospitalisationen wegen Herzinsuffizienz. Der zusammengesetzte renale Endpunkt (Makroalbuminurie über 33,9 mg/mmol Kreatinin, eine Reduktion der eGFR um 30% oder Nierenersatztherapie) trat in der Zielgruppe seltener auf: Dulaglutid 3,5, Placebo 4,1 (HR 0,85, 95% CI 0,77-0,93). Dabei war die Makroalbuminurie signifikant seltener: Dulaglutid 1,8, Placebo 2,3 auf 100 Personenjahre (HR 0,77, 95% CI 0,68-0,87). Die Verminderung der eGFR und der Häufigkeit von Nierenersatzverfahren waren nicht-signifikant. Unter Dulaglutid war das HbA1c um 0,61%, das Gewicht 1,5 kg, der systolische Blutdruck 1,7 mm Hg und

das LDL-Cholesterin 0,05 mmol/l kleiner als unter Placebo. Leichte gastrointestinale Beschwerden traten unter Dulaglutid häufiger auf, schwere Nebenwirkungen wie schwere Hypoglykämie, Pankreatitis oder Krebs waren in beiden Armen gleich häufig.

### Wie wird es gedeutet?

Die Studienverantwortlichen schliessen, dass Dulaglutid die Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse vermindert und die Entwicklung einer diabetischen Nierenkrankheit durch Glukose-abhängige und -unabhängige Mechanismen hemmt. Dulaglutid sei auch in der Langzeitanwendung ein gut verträgliches Medikament mit einer wirksamen Senkung von Blutzucker und HbA1c und vorteilhaften Auswirkungen auf Gewicht und Blutdruck.

Zusammengefasst von Markus Gnädinger

### Gast-Kommentar

*Aufgrund der publizierten Studien mit GLP-1-Agonisten (mit der hier rapportierten REWIND als letzte in der Reihe) scheint bezüglich kardiovaskulären und renalen Endpunkten ein Klasseneffekt für die Therapie mit GLP-1-Agonisten vorzuliegen, allerdings in unterschiedlicher Ausprägung (von «no harm» bis zu signifikanter Reduktion der Mortalität). Dies definiert bezüglich klinischer Anwendung die Zielgruppe: Der Therapienutzen ist um so grösser, je schlechter die diabetische Stoffwechsellage kontrolliert ist (HbA1c über 8,5%) und je grösser das kardiorenale Risiko ist (Sekundärprävention bzw. etablierte diabetische Nephropathie/Mikroalbuminurie). Welche Wirkmechanismen der GLP-1-Agonisten (unabhängig von HbA1c, Blutdruck und Gewichtsabnahme) dafür verantwortlich sind, werden zukünftige Studien aufzeigen müssen - ebenso den Langzeitverlauf und die Kosteneffizienz.*

Christoph Henzen, Innere Medizin, Luzerner Kantonsspital