

## Typ-2-Diabetes

# Kardiovaskuläre Prävention mit GLP-1-RA

**In einer Metaanalyse von 7 Studien senkten GLP-1-RA bei Typ-2-Diabetikern das Risiko für schwere kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) insgesamt sowie für kardiovaskulären Tod und nicht tödliche Schlaganfälle. Das Risiko für nicht tödliche Herzinfarkte verringerte sich nicht, was möglicherweise an unterschiedlichen HbA<sub>1c</sub>-Ausgangswerten liegen könnte.**

*American Journal of Cardiology*

Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes sind kardiovaskuläre Erkrankungen die Hauptursache von Morbidität und Mortalität. Unter GLP-1-Rezeptor-Agonisten (GLP-1-RA) wurden Verbesserungen im Hinblick auf verschiedene kardiovaskuläre Risikofaktoren und Endpunkte beobachtet, wobei die Substanzen dieser Medikamentengruppe bezüglich der biochemischen Strukturen, der Pharmakokinetik und der Pharmakodynamik variieren.

Eine US-amerikanische Arbeitsgruppe untersuchte nun in einem systematischen Review mit Metaanalyse die Effekte von GLP-1-RA auf den kombinierten Endpunkt MACE (major adverse cardiovascular events: kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Herzinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall) und dessen Einzelkomponenten. Dazu werteten die Forscher alle verfügbaren randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) aus, in denen GLP-1-RA und Placebo bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes verglichen worden waren.

Für jeden Endpunkt evaluierte man die Heterogenität zwischen den Studien. Für Endpunkte mit signifikanter Heterogenität wurde statistisch überprüft

(Metaregression), ob ein Zusammenhang zwischen den durchschnittlichen HbA<sub>1c</sub>-Ausgangswerten und den kardiovaskulären Behandlungseffekten der GLP-1-RA bestehen könnte.

### GLP-1-RA senken Risiko für MACE

Im Rahmen ihres Reviews werteten die Forscher 7 RCT mit 56 004 Teilnehmern und einem Follow-up von insgesamt 174 163 Patientenjahren aus (Kasten).

Das wichtigste Ergebnis sei, das GLP-1-RA sowohl das Risiko für MACE als auch für kardiovaskuläre Todesfälle sowie nicht tödliche Schlaganfälle bei Typ-2-Diabetikern verminderten, so die Autoren der Metaanalyse. GLP-1-RA waren mit einer statistisch signifikanten Senkung von MACE (Risk Ratio [RR]: 0,89; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,83–0,95;  $p = 0,0006$ ) sowie des Auftretens von kardiovaskulären Todesfällen (RR: 0,88; 95%-KI: 0,81–0,95;  $p = 0,001$ ) und von nicht tödlichen Schlaganfällen (RR: 0,85; 95%-KI: 0,77–0,95;  $p = 0,003$ ) verbunden. Bezüglich dieser Endpunkte zeigte sich keine statistisch signifikante Heterogenität zwischen den Studien.

Das Risiko für einen nicht tödlichen Herzinfarkt senkten die GLP-1-RA in der Metaanalyse nicht (RR: 0,91; 95%-KI: 0,81–1,02;  $p = 0,10$ ). Allerdings bestand hier eine signifikante Heterogenität zwischen den Einzelstudien. Bei Berücksichtigung der HbA<sub>1c</sub>-Ausgangswerte verschwand die Heterogenität, und es zeigte sich eine lineare Assoziation der mittleren HbA<sub>1c</sub>-Werte mit der Risikosenkung für nicht tödliche Herzinfarkte unter GLP-1-RA: Bei höheren HbA<sub>1c</sub>-Ausgangswerten war der protektive Effekt höher.

### Diskussion

In der Metaanalyse wurde bei den Endpunkten «nicht tödlicher Schlaganfall» und «kardiovaskulärer Tod» keine Heterogenität zwischen den Studien beobachtet, während beim kombinierten Endpunkt MACE eine moderate, aber statistisch nicht signifikante Heterogenität festgestellt wurde. Das ist nach Ansicht der Review-Autoren am wahrscheinlichsten durch die unterschiedlichen Ergebnisse im Zusammenhang mit dem Endpunkt «nicht tödlicher Herzinfarkt» zu erklären. Weil die Durchführung einer Metaregression nur für Endpunkte mit signifikanter Heterogenität vorgesehen war, wurde ein potenzieller Zusammenhang zwischen den HbA<sub>1c</sub>-Werten und dem kombinierten Endpunkt MACE nicht untersucht.

Als Limitation ihrer Metaanalyse erachten die Forscher, dass die ausgewerteten Studien bezüglich der Patientencharakteristika und der Diabetesmedikation bei Studienbeginn sowie der Studiendauer und der Abbruchraten variierten. Des Weiteren unterschied sich die Einordnung der beobachteten Ereignisse von Studie zu Studie. Dieser Faktor könnte nach Ansicht der Review-Autoren möglicherweise ebenfalls zur Erklärung der Heterogenität im Hinblick auf das Risiko für nicht tödliche Herzinfarkte beitragen. PS ▲

Grewal S et al.: Usefulness of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists to Reduce Adverse Cardiovascular Disease Events in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol.* 2021;154:48-53.

Interessenlage: Die Autoren der referierten Studie erklären, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

#### Kasten:

#### Einzelstudien der Metaanalyse

- ▲ ELIXA (Lixisenatid; Lyxumia®)
- ▲ LEADER (Liraglutid; Victoza®)
- ▲ SUSTAIN-6 (Semaglutid; Ozempic®)
- ▲ EXSCEL (Exenatid; Byetta®)
- ▲ HARMONY OUTCOMES (Albiglutid; Eperzan®)
- ▲ REWIND (Dulaglutid; Trulicity®)
- ▲ PIONEER-6 (Semaglutid oral; Rybelsus®)