

Diabetestherapie mit GLP-1-Rezeptor-Agonisten

Starke kardiovaskuläre Protektion

Viele Typ-2-Diabetiker haben zusätzlich kardiovaskuläre Risikofaktoren oder sind bereits kardiovaskulär erkrankt. Grosse kardiovaskuläre Outcome-Studien haben für die humanen GLP-1-Rezeptor-Agonisten eine Senkung der Rate an schweren kardiovaskulären Ereignissen belegt. Mit der Blutzucker-, Blutdruck- und Gewichtssenkung allein lässt sich dieser Effekt nicht erklären. Antiatherosklerotische pleiotrope Effekte werden diskutiert.



Prof. Mansoor Husain

Trotz stetiger Verbesserungen in der Diabetestherapie haben Typ-2-Diabetiker noch immer ein fast doppelt so hohes Risiko, an einer kardiovaskulären Erkrankung zu versterben, als Patienten ohne Diabetes, wie eine schwedische Registerstudie mit fast einer halben Million Patienten zeigte (1). Die Lebenserwartung eines Diabetikers ist um etwa 6 Jahre verkürzt, mit kardiovaskulärer Erkrankung um etwa 12 Jahre (2). Aus der UKPDS-Studie ist bekannt, dass eine Zunahme des HbA_{1c}-Werts mit einem Risikoanstieg für schwere kardiovaskuläre Ereignisse

und Herzinsuffizienz einhergeht (3). Doch konnte im Umkehrschluss dieses Risiko mit der Senkung des HbA_{1c}-Werts nicht im gleichen Ausmass gesenkt werden, wie Prof. Mansoor Husain, University of Toronto (CAN), am Jahreskongress der American Diabetes Association (ADA) ausführte. Gleichzeitig stiegen die Herzinsuffizienzraten (4).

Seit der Publikation der EMPA-REG-OUTCOME-Studie mit dem SGLT2-Hemmer Empagliflozin und der LEADER-Studie mit dem GLP-1-Rezeptor-Agonisten (GLP-1-RA) Liraglutide stehen erstmals Antidiabetika zur Verfügung, die die kardiovaskuläre Ereignisrate senken (5, 6). Während bei den SGLT2-Hemmern von einem Klasseneffekt gesprochen werden kann, ist der kardioprotektive Effekt bei den GLP-1-RA nur bei den Vertretern humanen Ursprungs (Liraglutide, Dulaglutide, Semaglutide und Albiglutide) zu finden (5, 7–10).

Die metabolischen Veränderungen unter GLP-1-RA bewegen sich zusammengenommen beim HbA_{1c}-Wert bei einer Reduktion um 0,8 bis 1,4 Prozent, beim Gewicht bei einem Verlust

um 3 bis 4 kg und beim systolischen Blutdruck bei einer Reduktion um 3 bis 6 mmHg. Zudem bewirken sie eine leichte Reduktion der Triglyzeride, des LDL-Cholesterins und eine leichte Zunahme des HDL-Cholesterins. Die Herzfrequenz steigt um 2 bis 4 bpm (11).

Evidenz von Dulaglutide, Liraglutide und Semaglutide

Dulaglutide zeigte beispielsweise in der 5,4 Jahre dauernden REWIND-Studie (n = 9901) (9) gegenüber Plazebo eine signifikante HbA_{1c}-Reduktion von 0,61 Prozent, das Gewicht sank signifikant um 1,5 kg, der systolische Blutdruck fiel signifikant um 1,7 mmHg, und die Herzfrequenz stieg signifikant um 1,9 bpm. Der primäre Endpunkt als Kombination von nicht tödlichem Herzinfarkt, nicht tödlichem Hirnschlag und kardiovaskulärem Tod wurde durch Dulaglutide signifikant um 12 Prozent gesenkt (Hazard Ratio [HR]: 0,88; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,79–0,99; p = 0,026). Bei Betrachtung der einzelnen Ereignisse sticht die signifikante Reduktion des Hirnschlagrisikos um 26 Prozent heraus. Aus weiteren Subanalysen gehe hervor, dass Patienten mit oder ohne vorgängige kardiovaskuläre Erkrankung gleich stark von Dulaglutide profitierten, so Husain (9).

Semaglutide (0,5 und 1 mg/Woche) wurde ebenfalls in kardiovaskulärer Hinsicht geprüft. Die subkutane Form erhielten in der SUSTAIN-6-Studie 3297 Patienten mit Typ-2-Diabetes und hohem kardiovaskulärem Risiko doppelblind randomisiert während 104 Wochen. Als primärer Endpunkt war die Kombination aus kardiovaskulärem Tod, nicht tödlichem Myokardinfarkt oder nicht tödlichem Hirnschlag definiert (3-Punkt-MACE) (7). Nach Studienende zeigte sich unter Semaglutide im Vergleich zu Plazebo eine Risikoreduktion der 3-Punkt-MACE um 26 Prozent (HR: 0,74; 95%-KI: 0,58–0,95; p < 0,001), was die Nichtunterlegenheit belegte. Die hohe Risikoreduktion war vor allem der tieferen Rate an nicht tödlichem Hirnschlag (HR: 0,61) geschuldet.

Den HbA_{1c}-Wert senkte Semaglutide 0,5 mg beziehungsweise 1 mg, verglichen mit den Ausgangswerten, um 1,1 und 1,4 Prozent (vs. 0,4% Plazebo), und die Gewichtsreduktion betrug 3,6 und 4,9 kg (vs. 0,7 und 0,5 kg Plazebo). Der Blutdruck sank in der Verumgruppe um 3,5 und 5,4 mmHg (vs. 2,2 und 2,8 mmHg Plazebo), und die Pulsrate stieg von

KURZ & BÜNDIG

- ▶ Humane GLP-1-RA können die kardiovaskuläre Ereignisrate senken.
- ▶ Die kardioprotektive Wirkung ist nicht restlos geklärt, scheint aber über die Blutzucker-, Blutdruck- und Gewichtssenkung hinauszugehen.
- ▶ GLP-1-RA sind bei Typ-2-Diabetikern zur Kardioprävention empfohlen.

72 bpm um 2,1 und 2,4 bpm (vs. 0,1 und -0,1 bpm). Alle Unterschiede waren signifikant.

Die orale, täglich einzunehmende Form von Semaglutide wurde in der PIONEER-6-Studie bei 3183 Patienten untersucht. Die Studie sei mit 16 Monaten kürzer als die SUSTAIN-6-Studie gewesen, weil die Studienlaufzeit als Zeitraum bis zum Erreichen einer vordefinierten Zahl von Erstereignissen definiert war, so die Erklärung von Studienleiter Husain. Semaglutide zeigte bezüglich schwerer kardiovaskulärer Ereignisse (MACE) in dieser Studie mit einer signifikanten Risikoreduktion von 21 Prozent eine Nichtunterlegenheit gegenüber Placebo, doch erreichte es die Überlegenheitsgrenze nicht (8). Der HbA_{1c}-Wert sank um 0,7 Prozent stärker als unter Placebo und das Gewicht um 3,4 kg mehr. Der systolische Blutdruck sank um 2,6 mmHg, und die Herzfrequenz lag um 3,9 bpm höher als unter Placebo.

Kombiniert man die Studiendaten der beiden Semaglutideformen, sind die MACE-Raten sehr ähnlich. Weil die PIONEER-Studie so früh gestoppt worden sei, habe sich keine Überlegenheit herausbilden können, so Husain (12).

Bei herzinsuffizienten Patienten haben Semaglutide wie auch Liraglutide gemäss Husain keine Vorteile, aber auch keine Nachteile.

Empfehlung der Guidelines

Aufgrund der klinischen Daten dieser kardiovaskulären Outcome-Studien empfiehlt die European Society of Cardiology (ESC) in Zusammenarbeit mit der europäischen Diabetesgesellschaft EASD in ihren Guidelines bei therapie-naiven Typ-2-Diabetikern mit atherosklerotisch bedingten kardiovaskulären Erkrankungen (ASCVD) oder sehr hohem kardiovaskulärem Risiko oder mehreren Risikofaktoren, mit einer SGLT2-Hemmer- oder GLP-1-RA-Monotherapie zu beginnen. Bei Patienten, die bereits unter einer Metformintherapie stehen, sollte ein SGLT2-Hemmer oder ein GLP-1-RA dazugegeben werden, ungeachtet des HbA_{1c}-Werts (13). Die europäischen und amerikanischen Diabetesgesellschaften geben in einem Update zu den geltenden Guidelines zusätzlich die Empfehlung, wonach bei Typ-2-Diabetikern mit ASCVD und grosser Gefahr für MACE der Nutzen eines GLP-1-RA am grössten ist. Um das MACE-Risiko zu reduzieren, kann bei Typ-2-Diabetikern ohne ASCVD, aber hohem kardiovaskulärem Risiko die Gabe eines GLP-1-RA erwogen werden (14).

In der Schweiz empfiehlt die Schweizerische Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie (SGED) die frühe Kombination von GLP-1-RA oder SGLT2-Hemmern mit Metformin bei allen Typ-2-Diabetikern (15).

Antiatherosklerotische Wirkung der GLP-1-RA

Eine Metaanalyse über alle bisherigen (n = 7) kardiovaskulären Outcome-Studien mit GLP-1-RA versus Placebo zeigt eine durchschnittliche Risikoreduktion für 3-Punkt-MACE von 16 Prozent (16). Ohne die beiden negativen Studien mit Exenatide und Lixisenatide sei die Reduktion noch grösser, erläuterte Prof. Sanjay Rajagopalan, University Hospital Case Western Reserve School of Medicine, Cleveland, Ohio (USA).

Wie die Kardioprotektion zustande kommt, ist nicht gänzlich geklärt. Die Effekte von GLP-1-RA sind komplex, die

kardioprotektiven Effekte können nicht allein über die Blutzuckerkontrolle, Blutdruck- und Gewichtssenkung erklärt werden. Ein Gewichtsverlust von ≥ 5 Prozent (16) sowie die Senkung des systolischen Blutdrucks von 3 bis 5 mmHg (11) sind zwar risikomindernd für kardiovaskuläre Ereignisse. Die Senkung des systolischen Blutdrucks von 4 mmHg führt zu einer 8-prozentigen Reduktion von MACE (17). Aber der kardioprotektive Effekt kommt auch über eine antiatherosklerotische Wirkung der GLP-1-RA zustande. Eigene Untersuchungen des Referenten zeigten eine stabilisierende Wirkung auf atherosklerotische Plaques, wie er berichtet. Zudem bewirken pleiotrope Effekte eine Reduktion des Entzündungsmarkers CRP und des prothrombotischen Faktors PAI-1 (16). ▲

Valérie Herzog

Quelle: «GLP-1-Receptor Agonists and cardiovascular outcomes – the evidence», Jahreskongress der American Diabetes Association, 12. bis 16. Juni, virtuell

1. Rawshani A et al.: Mortality and cardiovascular disease in type 1 and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 376: 1407–1418.
2. Di Angelantonio E et al.: Association of cardiometabolic multimorbidity with mortality. *JAMA* 2015; 314: 52–60.
3. Stratton IM et al.: Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405–412.
4. Udell JA et al.: Glucose-lowering drugs or strategies and cardiovascular outcomes in patients with or at risk for type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 356–366.
5. Marso SP et al.: Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311–322.
6. Zinman B et al.: Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117–2128.
7. Marso SP et al.: Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 1834–1844.
8. Husain M et al.: Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 381: 841–851.
9. Gerstein HC et al.: Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394: 121–130.
10. Hernandez AF et al.: Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 392: 1519–1529.
11. Nauck MA et al.: Cardiovascular actions and clinical outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Circulation* 2017; 136: 849–870.
12. Husain M et al.: Semaglutide (SUSTAIN and PIONEER) reduces cardiovascular events in type 2 diabetes across varying cardiovascular risk. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22: 442–451.
13. Cosentino F et al.: 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2019; 41: 255–323.
14. Buse JB et al.: 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2020; 43: 487–493.
15. Empfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie 2020: Massnahmen zur Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. www.sgedssed.ch. Letzter Zugriff 3.7.20.
16. Giugliano D et al.: GLP-1 receptor agonists for prevention of cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: An updated meta-analysis including the REWIND and PIONEER 6 trials. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21: 2576–2580.
17. Ettehad D et al.: Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387: 957–967.