

Pleiotrope Effekte der GLP-1-Rezeptor-Agonisten

Mehr als «nur» Antidiabetika

Mit den heute verfügbaren Antidiabetika bei Patienten mit Typ-2-Diabetes nur den Blutzucker zuverlässig zu senken, ist schon fast ein Kunstfehler. Denn die modernen Antidiabetika wie beispielsweise GLP-1-Rezeptor-Agonisten senken neben dem Blutzucker auch das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. Wie das zustande kommt, ist allerdings ungeklärt. Manches spricht für einen direkten Zusammenhang mit der Senkung des HbA_{1c}, wie Experten am EASD-Kongress ausführten.



Dr. Mart Roosimaa

GLP-1-Rezeptor-Agonisten (GLP-1-RA) senken zuverlässig den erhöhten HbA_{1c}-Wert bei Typ-2-Diabetikern. Seit ihrer Einführung zeigte sich aber darüber hinaus, dass sie bei Patienten mit atherosklerotischen kardiovaskulären Vorerkrankungen (ASCVD) auch einen kardiovaskulären Zusatznutzen besitzen, wie eine Metaanalyse zeigte (1). Laut dieser Analyse reduzieren sie das Risiko für schwere kardiovaskuläre Ereignisse (major adverse cardiovascular events, MACE) um 13 Prozent. Einzeln betrachtet, sinkt das Risiko für kardiovaskulären Tod um 12 Prozent, für nicht tödlichen Myokardinfarkt um 8 Prozent und für nicht tödlichen Hirnschlag um 16 Prozent. Auch die Hospitalisationsrate infolge Verschlechterung einer Herzinsuffizienz verringert sich um 9 Prozent (1). Wie kommen diese Effekte zustande? Während die kardiovaskulären Effekte bei SGLT2-Hemmern, die das Risiko für MACE in einem ähnlichen Umfang (11%) reduzieren (Tabelle), vermutlich durch kardioresnale Effekte zustande kommen, ist die Ursache der



Prof. Hertzelt Gerstein

pleiotropen Effekte bei GLP-1-RA unklar. Ob die Senkung des HbA_{1c}-Werts dafür verantwortlich ist, untersuchte Dr. Mart Roosimaa, North Estonia Medical Center, University of Tartu (Estland), das Ergebnis stellte er am EASD-Kongress vor. In die Analyse flossen Daten aus 7 GLP-1-RA-Outcome-Studien ein (ELIXA, EXSCEL, HARMONY, SUSTAIN-6, PIONEER-6, LEADER). Als Resultat zeigte sich eine starke Korrelation des kumulativen HbA_{1c}-Werts mit MACE. Eine Reduktion des HbA_{1c}-Werts um 1 Prozent bewirkte eine Risikoreduktion um 25 Prozent, konsistent für alle analysierten Studien.

REWIND-Studie verstärkt Hinweis

Auch Dulaglutide vermochte das Risiko für MACE in der kardiovaskulären Outcome-Studie REWIND nach über 5 Jahren um 12 Prozent zu senken (Hazard Ratio [HR]: 0,88; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,79–0,99; p = 0,026) (3), das sowohl bei vorhandener als auch nicht vorhandener kardiovaskulärer Vorerkrankung beziehungsweise bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren. Der Erstautor der REWIND-Studie, Prof. Hertzelt Gerstein, Population Health Research Institute, Master University & Hamilton Health Sciences, Hamilton (CAN), berichtete am EASD-Kongress, dass die Daten auch eine Reduktion des Gewichts und des Blutdrucks gezeigt hätten. Ob die MACE-Risikoreduktion durch die Senkung des HbA_{1c}-Werts, des Gewichts oder des Blutdrucks zustande kam, wurde in einer exploratorischen Post-hoc-Analyse untersucht. Die signifikante Reduktion des HbA_{1c}-Werts über die ganze Studienlaufzeit belief sich auf 0,61 Prozent, das Gewicht verringerte sich signifikant um 1,5 kg und der systolische Blutdruck signifikant um 1,7 mmHg. Alle 3 Parameter sind anerkannte Risikofaktoren für MACE, aber nur die Veränderung des HbA_{1c}-Werts scheint gemäss des Analyseergebnisses einen nennenswerten Einfluss (36%) auf MACE zu haben. Statistisch gesehen sei das ein starker Hinweis dafür, dass der HbA_{1c}-Wert einen grossen Einfluss ausübe, so Gerstein abschliessend. ▲

Valérie Herzog

Quelle: «Incretin based therapies». Jahreskongress der European Association for the Study of Diabetes (EASD), 21. bis 25. September 2020, virtuell.

Tabelle: **Welche Substanzklassen können was?**

Substanzklasse	GLP-1-RA	SGLT2-Hemmer
Wirkung auf das Herz	MACE 13% (1) • cv-Tod 12% • nicht tödlicher Herzinfarkt 8% • nicht tödlicher Hirnschlag 16% HHF 9%	MACE 11% (2) • cv-Tod 16% • nicht tödlicher Herzinfarkt 11% • nicht tödlicher Hirnschlag 3% HHF 31%
Wirkung auf die Niere	Verringerung der Nierenfunktionsverschlechterung durch Reduktion der Makroalbuminurie (2)	Reduktion des eGFR-Abfalls (2)

Abkürzungen: cv: kardiovaskulär; HHF: herzinsuffizienzbedingte Hospitalisation; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
Quelle: M. Roosimaa, EASD 2020

Referenzen:

1. Giugliano D et al.: GLP-1 receptor agonists for prevention of cardiorenal outcomes in type 2 diabetes: An updated meta-analysis including the REWIND and PIONEER 6 trials. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(11):2576-2580.
2. Zelniker TA et al.: Comparison of the Effects of Glucagon-Like Peptide Receptor Agonists and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Prevention of Major Adverse Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation.* 2019; 139(17):2022-2031.
3. Gerstein HC et al.: Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10193):121-130.