

*SGLT2-Hemmer mit und ohne GLP-1-RA***Konsistente Wirkung auf Herz und Niere**

SGLT2-Hemmer und GLP-1-Rezeptoragonisten (GLP-1-RA) verbessern beide das Risiko für kardiovaskuläre und renale Ereignisse bei Patienten mit Typ-2-Diabetes. Es stellt sich die Frage, ob dies für SGLT2-Hemmer immer noch der Fall ist, wenn Patienten gleichzeitig einen GLP-1-RA erhalten. In einer Metaanalyse wurde diese Fragestellung nun untersucht.

Lancet Diabetes & Endocrinology

SGLT2-Hemmer reduzieren das Risiko für Niereninsuffizienz, für kardiovaskuläre Ereignisse und für Tod bei Patienten mit Typ-2-Diabetes. Das Risiko für Herzinsuffizienz und chronische Nierenerkrankung wird ebenfalls verringert, dies jedoch unabhängig vom Diabetesstatus. Deshalb ist bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und einem Risiko für atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen (ASCVD) und chronische Nierenerkrankung die routinemässige Gabe von SGLT2-Hemmern empfohlen. GLP-1-RA senken das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit Typ-2-Diabetes ebenfalls, wie weitere grosse Studien gezeigt haben. Deshalb können gemäss den Guidelines bei Diabetespatienten mit Risiko für ASCVD entweder SGLT2-Hemmer oder GLP-1-RA oder beide zusammen zur Diabetestherapie eingesetzt werden. Denn die unterschiedlichen Wirkmechanismen und Wirkungen beider Substanzklassen machen einen kombinierten Einsatz interessant, um das kardioresnale Risiko verstärkt zu senken.

Ziel der Metaanalyse war es, die Auswirkungen von SGLT2-Inhibitoren auf kardiovaskuläre, renale und Sicherheitsendpunkte bei Patienten mit Diabetes zu bewerten, die zu Beginn der Studie entweder GLP-1-RA erhielten oder nicht erhielten. Dazu wurden Daten von 73 238 Diabetespatienten mit SGLT2-Hemmer-Therapie aus 12 randomisiert kontrollierten Studien analysiert. Davon standen 3065 (4,2%) von Beginn unter GLP-1-RA.

Effekt gleichbleibend

Im Vergleich zu Placebo reduzierten SGLT2-Hemmer das Risiko für schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (Herzinfarkt, Hirnschlag oder kardiovaskulärer Tod) um 11% sowie das Risiko für herzinsuffizienzbedingte Hospitalisationen oder kardiovaskulären Tod um 23%. Dies mit konsistenten Effekten unabhängig von der Verwendung eines GLP-1-RA seit Studienbeginn. SGLT2-Hemmer verringerten zudem das Risiko für das Fortschreiten chronischer Nierenerkrankungen, definiert als ein Rückgang der geschätzten glomerulären Filtrationsrate um $\geq 40\%$, Nierenversagen oder Tod durch Nierenversagen, um 33% und verlangsamten die jährliche Abnahme der Nierenfunktion, ebenfalls unabhängig von der Verwendung eines GLP-1-RA seit Studienbeginn. Der Effekt von

SGLT2-Hemmern auf wichtige Sicherheitsendpunkte, einschliesslich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Hypoglykämie und Volumenmangel, unterschied sich nicht bei anfänglicher Verwendung von GLP-1-RA.

Die gepoolten Subgruppendaten aus allen weltweit gross angelegten plazebokontrollierten Studien zu SGLT2-Hemmern legen nahe, dass die Auswirkungen von SGLT2-Hemmern auf kardiovaskuläre, renale und Sicherheitsendpunkte wahrscheinlich ähnlich sind, unabhängig davon, ob Patienten GLP-1-RA verschrieben bekommen oder nicht, und unabhängig vom Anwendungsgrund für SGLT2-Hemmer. Diese Daten unterstützen die kombinierte Verwendung beider Substanzklassen, um kardiovaskuläre und renale Ergebnisse bei Patienten mit Typ-2-Diabetes zu optimieren.

Beide Wirkstoffklassen reduzieren kardiometabolische Risikofaktoren wie HbA_{1c}, Körpergewicht, Blutdruck und Albuminurie, wobei die Effekte von GLP-1-RA auf den Blutzucker und das Körpergewicht erheblich stärker ausgeprägt sind als die von SGLT2-Hemmern. Allerdings ist es unwahrscheinlich, dass diese Effekte das volle Ausmass der beobachteten Vorteile für die klinischen Endpunkte beider Klassen vollständig erklären. Obwohl SGLT2-Hemmer die glomeruläre Druckbelastung verringern, was zu ihren renoprotektiven Wirkungen beitragen könnte, dürften auch Effekte auf den Energieverbrauch der Tubuli, Signale der Nährstoffmangelreaktion, Autophagie und Entzündung eine wichtige Rolle spielen.

Im Gegensatz dazu stabilisieren GLP-1-RA atherosklerotische Plaques, wie verschiedene experimentelle und klinische Studien gezeigt haben, und unterdrücken proinflammatorische und profibrotische Signalwege. Letztere könnten zu den positiven Effekten auf die Nierenfunktion beitragen.

Die beiden Substanzklassen haben somit unterschiedliche Wirkungsbereiche – sowohl klinisch als auch biologisch –, sodass die positiven Effekte auf das kardiovaskuläre System und die Nieren wahrscheinlich komplementär sind. **vh** □

Quelle: Apperloo EM et al.: Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors with and without glucagon-like peptide 1 receptor agonists: a SMART-C collaborative meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2024;12(8):545-557. doi:10.1016/S2213-8587(24)00155-4

Interessenlage: Die Autoren deklarieren zahlreiche Tätigkeiten und Zuwendungen für die Industrie.