

Porovnanie kardiovaskulárnych štúdií s receptorovými agonistami GLP1 a ich implikácia do klinickej praxe

Comparison of cardiovascular studies with GLP-1 receptor agonists and their implication for clinical practice

Zbynek Schroner
SchronerMED s.r.o., Košice

Súhrn

Väčšina diabetikov 2. typu je v pásme vysokého alebo veľmi vysokého kardiovaskulárneho (KV) rizika, aj keď ešte nemajú manifestné KV-ochorenie. V súčasnosti ešte prebiehajú, ale väčšinou už boli ukončené veľké klinické dlhodobé randomizované štúdie zamerané na vplyv agonistov GLP1 receptorových agonistov (GLP1 RA) na KV-morbiditu a mortalitu. Liečba GLP1 RA vykazuje viaceré multiorgánové benefity. V rámci individualizovaného prístupu liečba GLP1 RA by mala byť preferovaná už vo včasných štádiách diabetes mellitus 2. typu, so subklinickými prejavmi aterosklerózy, zatiaľ bez manifestného KV-ochorenia.

Kľúčové slová: agonisty GLP1-receptorov – diabetes mellitus 2. typu – implikácie štúdií – kardiovaskulárne štúdie

Summary

Majority of patients with type 2 diabetes mellitus are in range of high or very high cardiovascular (CV) risk also in absence of manifest CV disease. At present are ongoing or mainly finished large clinical, long-term, randomised studies with the aim to assess influence of GLP-1 receptors agonists on CV morbidity and mortality. In context of individual approach, therapy with GLP-1 receptors agonists should be preferably used in early stages of type 2 diabetes mellitus, with subclinical manifestations of atherosclerosis, but without manifest CV disease.

Key words: cardiovascular studies – GLP-1 receptors agonists – implications of studies – type 2 diabetes mellitus

✉ doc. MUDr. Zbynek Schroner, PhD. | zbynek.schroner@gmail.com

Doručené do redakcie | Received 15. 3. 2020

Prijaté po recenzii | Accepted 10. 4. 2020

Úvod

Väčšina diabetikov 2. typu je v pásme vysokého alebo veľmi vysokého kardiovaskulárneho (KV) rizika, aj keď ešte nemajú manifestné KV-ochorenie (KVO). V súčasnosti hlavným cieľom komplexnej liečby pacientov s diabetes mellitus 2. typu (DM2T) je znížiť ich celkové KV-riziko. Z pohľadu vplyvu na KV-riziko sú preto v poslednom období hodnotené aj všetky typy novej anti-diabetickej liečby, aj terapia agonistami GLP1-receptorov (GLP1 RA). GLP1 RA nie sú degradované enzýmom dipeptidyl peptidáza 4 (DPP4), viažu sa na receptory GLP1 a spôsobujú ich aktiváciu. Po ich podaní dochádza až k 5-násobnému zvýšeniu cirkulujúcich hladín aktív-

neho GLP1. V súčasnosti ešte prebiehajú, ale väčšinou už boli ukončené veľké klinické dlhodobé randomizované štúdie zamerané na vplyv GLP1 RA na KV-morbiditu a mortalitu [1].

Stručný prehľad ukončených štúdií s GLP1 RA

Štúdia ELIXA

Cieľom štúdie ELIXA bolo zistiť účinky lixisenatidu na KV-výsledky u pacientov s DM2T, ktorí prekonalí v nedávnej minulosti akútny koronárny syndróm (AKS). Do štúdie bolo zaradených viac než 6 000 pacientov

s DM2T, ktorí maximálne 6 mesiacov pred zaradením do štúdie prekonalí AKS. Medián sledovania pacientov bol 2 roky. Pacienti boli randomizovaní do vetvy liečenej lixisenatidom v dávke 20 µg denne alebo do vetvy placebovej. Primárnym kombinovaným cieľom bol čas do výskytu nefatálneho infarktu, cievnej mozgovej príhody, hospitalizácie pre nestabilnú anginu pectoris alebo smrti z kardiovaskulárnych príčin. Výsledky tejto štúdie boli prvýkrát prezentované na 75. kongrese ADA v Bostone v roku 2015. V štúdií bolo preukázané, že lixisenatid má v porovnaní s placebom na primárny cieľ neutrálny vplyv. Horná hranica pre primárny KV-výsledok bola 1,17; $p < 0,001$ pre noninferioritu. Liečba lixisenatidom viedla k mierne významnejšiemu zlepšeniu kompenzácie DM a zníženiu hmotnosti (o 0,7 kg). Zaujímavým zistením bolo spomalenie progresie mikroalbuminúrie u pacientov liečených lixisenatidom. Z hľadiska bezpečnosti nedošlo pri liečbe lixisenatidom k zvýšeniu výskytu akútnej pankreatitídy, nádorov alebo srdcového zlyhania a tepová frekvencia sa zvýšila iba o 0,4 tepu/min [2].

Štúdia LEADER

Štúdia LEADER bola randomizovaná medzinárodná multicentrická dvojito zaslepená placebo kontrolovaná štúdia. Jej cieľom bolo zistiť efekt GLP1 RA – liraglutidu v porovnaní s placebom na incidencia KV-príhody u 9 340 pacientov s DM2T s vysokým KV-rizikom po pridaní k predchádzajúcej štandardnej antidiabetickej, antihypertenzívnej, hypolipidemickej a antitrombotickej liečbe. V štúdií LEADER bola štandardná liečba výrazne vyťažena. Štúdia bola primárne dizajnovaná podľa požiadaviek regulačných úradov (Americký úrad pre kontrolu potravín a liečiv/Food and Drug Administration – FDA) ako štúdia noninferiority, aby bola dokázaná noninferiorita liraglutidu vs placebo vo vzťahu k primárnemu KV-výsledku. Po dokázaní noninferiority vs placebo na hladine štatistickej významnosti $p < 0,001$ bola vykonaná štatistická analýza na zistenie superiority voči placebovej skupine. Primárny kompozitný KV-výsledok v štúdií LEADER zahŕňal úmrtie z KV-príčin, nefatálny infarkt myokardu (IM) a nefatálnu cievnu mozgovú príhodu (CMP). V štúdií sa jednalo o pacientov s vysokým KV-rizikom (približne 20 % z celkového počtu), resp. už s prekonanou KV-príhodou (približne 80 % z celkového počtu). K hlavným inklúznym kritériám v štúdií LEADER patrilo, že pacienti starší ako 50 rokov museli mať buď preukázané KVO alebo chronické renálne zlyhanie a pacienti starší ako 60 rokov museli mať prítomný aspoň jeden KV-rizikový faktor. V štúdií došlo k významnému zníženiu rizika primárneho KV-výsledku o 13 %. Čo sa týka ovplyvnenia jednotlivých komponentov primárneho KV-výsledku, v štúdií LEADER nebol významný rozdiel vo výskyte

IM alebo CMP medzi liraglutidovou a placebovou skupinou. V štúdií liraglutid viedol k významnému poklesu KV-mortality o 22 % a celkovej mortality o 15 %. Vplyv na srdcové zlyhávanie nebol zistený. Veľmi zaujímavé sú aj renálne výsledky v uvedenej štúdií. Čo sa týka bezpečnostných parametrov, celkový výskyt nežiaducich účinkov v štúdií LEADER medzi skupinou liečenou liraglutidom a placebom sa nelíšil, v skupine liečenej liraglutidom bol nižší výskyt hypoglykémii vrátane ťažkých. Naopak výskyt cholecystolitiázy bol v skupine liečenej liraglutidom mierne vyšší. Výskyt opakovane diskutovaných možných nežiaducich účinkov inkretinovej liečby – pankreatitídy, karcinómu pankreasu a medulárneho karcinómu štítnej žľazy bol v oboch skupinách porovnateľný [3].

Štúdia SUSTAIN 6

Cieľom štúdie SUSTAIN 6 bolo zistiť účinok GLP1 RA – semaglutidu v porovnaní s placebom na incidencia KV-príhody u pacientov s DM2T s vysokým KV-rizikom po pridaní k predchádzajúcej štandardnej antidiabetickej, antihypertenzívnej, hypolipidemickej a antitrombotickej liečbe. Aj v štúdií SUSTAIN 6 bola štandardná liečba výrazne vyťažena. Semaglutid sa podával s.c. 1-krát týždenne. Štúdia trvala 104 týždňov, zúčastnilo sa jej 3 300 pacientov s vysokým KV-rizikom (približne 17 %), resp. už s prekonanou KV-príhodou (približne 83 %). V štúdií SUSTAIN 6 semaglutid významne znížil riziko primárneho KV-výsledku (úmrtie z KV-príčin, nefatálny IM a nefatálna CMP o 26 %). Semaglutid viedol k významnej redukcii nefatálnej CMP o 39 %, avšak nebol zistený vplyv pridaní semaglutidu na KV-mortalitu a nefatálny IM. Riziko koronárnej a periférnej revaskularizácie znížil o 35 %. Novú a zhoršujúcu sa nefropatiu redukoval o 36 %. Došlo však k 76% zvýšeniu komplikácií retinopatie v tejto štúdií. Rozdiel v HbA_{1c} medzi placebom a semaglutidom na konci štúdie bol 0,7 %, resp. 1 % pri dávke 0,5 mg, resp. 1,0 mg. (vstupný HbA_{1c} bol 8,7 %). Rozdiel v hmotnosti medzi placebom a semaglutidom bol 2,9, resp. 4,3 kg pri dávke 0,5 mg, resp. 1,0 mg. V štúdií SUSTAIN 6 boli častejšie gastrointestinálne nežiaduce účinky pri liečbe semaglutidom vs placebo [4].

Štúdie HARMONY a EXCEL

Štúdia HARMONY bola randomizovaná medzinárodná multicentrická dvojito zaslepená, placebo kontrolovaná štúdia. Cieľom bolo zistiť účinnosť a bezpečnosť albiglutidu podávaného s.c. 1-krát týždenne (30–50 mg) v prevencii IM, CMP, KV-mortality u 9 463 pacientov s DM2T už s prítomným KV-ochorením. Štúdia bola primárne dizajnovaná podľa požiadaviek regulačných úradov (FDA) ako štúdia noninferiority, aby bola doká-

zaná noninferiorita albiglutidu vs placebo vo vzťahu k primárnemu KV-výsledku (nefatálny IM, CMP, KV-mortalita). Albiglutid signifikantne znížil riziko primárneho KV-výsledku o 22 % (HR 0,78; 95% CI 0,68–0,90). Incidencia akútnej pankreatitídy, karcinómu pankreasu, medulárneho karcinómu štítnej žľazy a ostatných závažných nežiaducich účinkov sa nelíšila medzi skupinou s albiglutidom vs placebo. Albiglutid však v súčasnosti nie je dostupný na klinickom trhu [5].

V podobne dizajnovanej štúdií EXSCCEL, v ktorej bol testovaný efekt exenatidu QW v dávke 2 mg podávanej 1-krát týždenne ako prídavnej liečby k predchádzajúcej antidiabetickej liečbe v porovnaní s placebo) u 14 752 pacientov DM2T (73,1 % pacientov malo prítomné KVO) bolo pozorované zníženie primárneho kompozitného výsledku (úmrtie z KV-príčin, nefatálny IM, nefatálna CMP o 9 %, čo bolo na hranici štatistickej významnosti ($p = 0,06$) [6].

Štúdia REWIND

Štúdia REWIND bola navrhnutá s cieľom posúdiť, či dulaglutid pridaný k existujúcej štandardnej antidiabetickej liečbe znížil výskyt KV-príhod u 9 901 pacientov s DM2T (preukázanie superiority). Na rozdiel od predchádzajúcich štúdií s GLP1 RA v tejto štúdií iba 31 % pacientov malo existujúce KV-ochorenie (69 % malo prítomné len rizikové faktory KV-ochorenia). Priemerný vek pacientov bol 66 rokov, 46,6 % tvorili ženy. Priemerná doba sledovania bola 5,4 roka, vstupný HbA_{1c} bol 7,2 % DCCT. Dulaglutid vs placebo signifikantne znížil riziko primárneho KV-výsledku (KV-mortalita, nefatálny IM, nefatálna CMP) o 12 %. Toto zníženie bolo konzistentné aj v rámci podskupín (s aj bez KVO). Všetky 3 zložky primárneho KV-výsledku preukázali zníženie pri liečbe dulaglutidom: zníženie KV-mortality o 9 % a nefatálneho IM o 4 %. Najväčší účinok bol pozorovaný pri nefatálnej CMP o 24 %, čo bolo štatisticky významné. Celková mortalita sa znížila o 10 % pri liečbe dulaglutidom. Došlo tiež k 15% signifikantnému zníženiu kompozitného renálneho výsledku (novovzniknutá makroalbuminúria, redukcia eGFR ≥ 30 %, potreba renálnej substitučnej liečby). Podobne ako v iných štúdiách s GLP1 RA nebol rozdiel vo výskyte hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie v dulaglutidovej skupine vs placebo. Efekt liečby zameraný na KV-benefit bol podobný u pacientov s HbA_{1c} > 7,2 % aj < 7,2 % DCCT. Na účinok liečby dulaglutidom nemala vplyv ani dĺžka trvania DM2T. Dulaglutid znížil hmotnosť približne o 1,5 kg a systolický krvný tlak o 1,7 mm Hg vs placebo. Z nežiaducich účinkov sa pri liečbe dulaglutidom najčastejšie vyskytli očakávané gastrointestinálne nežiaduce efekty (11 % dulaglutid vs 7,5 % placebo, štatisticky nevýznamný rozdiel) [7].

Implikácia štúdií s GLP1 RA do klinickej praxe

V rokoch 2018–2020 došlo predovšetkým na základe výsledkov KV-štúdií s novými antidiabetikami k významným zmenám v odporúčaníach a algoritmoch národných a medzinárodných odborných spoločností pre manažment hyperglykémie pri DM2T.

Voľba antidiabetika v druhej línii po metformíne podľa konsenzuálnej správy EASD/ADA z roku 2018 zaznamenala viacero dôležitých zmien. Pri výbere druhého lieku do kombinácie s metformínom je nutné zistiť, či pacient má prítomné KV-postihnutie, chronické ochorenie obličiek, alebo srdcové zlyhávanie. Ak pacient už má prítomné nejaké KVO, vtedy sú podľa tejto správy odporúčané farmaká s dokázaným KV-benefitom, a to zo skupiny inhibítorov SGLT2 (SGLT2i) a GLP1 RA. Tieto skupiny farmák (SGLT2i a GLP1 RA) sú odporúčané aj v tom prípade, ak má pacient renálne postihnutie. Dôležitá je kontrola renálnych funkcií.

Ak pacient nemá KVO a prioritou v liečbe je redukcia hmotnosti, máme voliť podľa tejto správy z roku 2018 také lieky, ktoré vedú k redukcii hmotnosti. To sú hlavne SGLT2i a GLP1 RA. Ak je základným problémom v liečbe riziko hypoglykémie, treba podľa odporúčania EASD/ADA 2018 preferovať antidiabetiká s nízkym rizikom hypoglykémie, medzi ktoré okrem SGLT2i a GLP1 RA aj DPP4-inhibítory a tiazolidíndióny (glitazóny). Novinkou v tejto konsenzuálnej správe je to, že ako prvá injekčná liečba je preferované použitie GLP1 RA pred inzulínom [8,9].

V roku 2019 na základe nových výsledkov viacerých štúdií bola publikovaná aktualizácia konsenzuálnej správy EASD/ADA z roku 2018. Čo sa týka GLP1 RA, liečba touto skupinou farmák by mala byť zvažovaná ako druhá línia po metformíne nielen u pacientov s prítomným KVO, ale aj u pacientov s vysokým rizikom ich rozvoja (pacienti vo veku 55 rokov alebo starší s > 50% stenózou koronárnej alebo karotickej tepny, alebo artérie dolnej končatiny, hypertrofiou ľavej komory, eGFR < 60 ml/min alebo albuminúriou (na základe výsledkov štúdie REWIND). Podľa tejto aktualizácie z roku 2019 dulaglutid má na základe výsledkov štúdie REWIND najsilnejšie dôkazy pre použitie u pacientov v primárnej KV-prevencii vs iné GLP1 RA. V tejto štúdií takmer 70 % pacientov nemalo KVO, čo zodpovedá štruktúre pacientov v bežnej diabetologickej praxi. REWIND štúdia v porovnaní s inými KV-štúdiami s GLP1 RA mala aj najdlhšiu dobu sledovania (5,4 roka).

Podľa tejto aktualizácie z roku 2019 u pacientov, u ktorých prevažujú KV-aterosklerotické komplikácie, tiež u pacientov so srdcovým zlyhávaním a/alebo chronickým ochorením obličiek, sa má zväziť prídanie SGLT2i alebo GLP1 RA aj v prípadoch, ak je uspokojivá hladina HbA_{1c} [10].

Veľkú pozornosť a diskusie vyvolali odporúčania ESC/EASD pre diabetes, prediabetes a KV-ochorenia z roku 2019, predovšetkým tým, že u pacientov s už s prítomným KV-ochorením alebo vysokým/veľmi vysokým KV-rizikom odporúčajú ako prvú farmakologickú voľbu nie metformín, ale SGLT2i alebo GLP1 RA [11].

Mechanizmus KV-protektivity GLP1 RA nie je známy, ale dáva sa do súvislosti hlavne s ovplyvnením patogenetických mechanizmov aterosklerózy. Vplyv na klasické KV-rizikové faktory (zníženie glykémie, hmotnosti, krvného tlaku, lipidov) tu má pravdepodobne tiež svoj význam [1].

Záver

Liečba GLP1 RA vykazuje viaceré multiorgánové benefity. Medzi možné dôvody uprednostnenia tejto skupiny farmák možno zaradiť účinnosť (celkové ovplyvnenie glukózovej triády), vplyv na hmotnosť (zníženie), KV-protektivitú, spomalenie progresie nefropatie, ochranu funkcie B-buniek, bezpečnosť (nízke riziko hypoglykémie, nízky výskyt závažných nežiaducich účinkov), zníženie krvného tlaku, lipidov, biomarkerov KV-rizika a markerov chronického subklinického zápalu. V rámci individualizovaného prístupu liečba GLP1 RA by mala byť preferovaná **už vo včasných štádiách DM2T** so subklinickými prejavmi aterosklerózy, zatiaľ bez manifestného KV-ochorenia [12].

Literatúra

- Haluzík M, Schroner Z. Liečba založená na účinku inkretínov a kardiovaskulárne riziko. In: Antidiabetiká a kardiovaskulárne riziko. SchronerMed: Košice 2017. ISBN 978-80-8129-073-2
- Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2015; 373(23): 2247-2257. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1509225>>.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide a cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4): 311-322. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>>.
- Marso SP, Bain SC, Conzoli A et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(19): 1834-1844. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>>.
- Hernandez AF, Green JB, Janmohamed Set.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; 39(10157): 1519-1529. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32261-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32261-X)>.
- Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ et al. [EXSCEL Study Group]. Effect of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377(13): 1228-1239. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1612917>>.
- 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; 394(10193): 121-130. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31149-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31149-3)>.
- Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2018; 61(12): 2461-2498. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-018-4729-5>>. Erratum in Correction to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). [Diabetologia. 2019].
- Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2018; 41(12): 2669-2701. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dci18-0033>>.
- Buse JB, Wexler D, Tsapas A et al. 2019 update to: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2020; 43(2): 487-493. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dci19-0066>>.
- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al. [ESC Scientific Document Group]. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases developed in collaboration with EASD. *Eur Heart J* 2020; 41(2): 255-323. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>>.
- Schroner Z, Uličiansky V. Miesto agonistov GLP-1 receptorov a ich fixná kombinácia s inzulínom v liečbe diabetes mellitus 2. typu. *Vnitr Lek* 2019; 65(4): 284-288.