

Dulaglutid a kardiovaskulárne výsledky u pacientov s diabetom 2. typu: výsledky štúdie REWIND

Dulaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes:

REWIND study

Ivan Tkáč

IV. interná klinika UPJŠ LF a UNLP Košice

✉ **prof. MUDr. Ivan Tkáč, PhD.** | ivan.tkac@upjs.sk | www.upjs.sk

Doručené do redakcie 8. 10. 2019

Prijaté po recenzii 25. 10. 2019

Abstrakt

V štúdiu REWIND bol porovnávaný efekt agonistu GLP1-receptorov (GLP1RA) dulaglutidu voči placebo ako prídavnej liečbe u diabetikov 2. typu vo vzťahu k prevencii kardiovaskulárnych chorôb. Táto štúdia zahŕňala zatiaľ najmenej rizikovú populáciu diabetikov 2. typu zo všetkých štúdií kardiovaskulárnej bezpečnosti spomedzi GLP1RA, keďže iba 31 % zaradených pacientov malo predchádzajúce kardiovaskulárne ochorenie. Dulaglutid podávaný raz týždenne významne znížil incidencia primárneho výsledku – závažných kardiovaskulárnych príhod o 12 % a cievných mozgových príhod o 24 %. Kompozitný renálny výsledok, ktorý reflektoval progresiu chronickej renálnej choroby, bol taktiež významne redukovaný o 15 %. V štúdiu REWIND tak boli replikované predchádzajúce pozitívne výsledky štúdií s GLP1RA na podstatne menej rizikovej populácii chorých ako v predchádzajúcich štúdiách, v ktorých bolo zastúpenie pacientov s predchádzajúcimi kardiovaskulárnymi ochoreniami vyššie ako 75 %. Vzhľadom na ich antiaterogénny efekt je liečba GLP1RA indikovaná nielen u diabetikov s predchádzajúcimi kardiovaskulárnymi chorobami, ale aj u diabetikov vo veľmi vysokom alebo vysokom kardiovaskulárnom riziku.

Kľúčové slová: agonisty GLP1-receptorov – diabetes 2. typu – dulaglutid – kardiovaskulárne ochorenia

Abstract

In the REWIND study, the effect of GLP1 receptor agonist (GLP1RA) dulaglutide vs. placebo on prevention of cardiovascular event was compared as an add-on therapy in patients with type 2 diabetes. This study included the lowest risk population of patients with type 2 diabetes among the studies with GLP1RA so far, since only 31% of the enrolled patients had had previous cardiovascular disease. Dulaglutide given once weekly significantly reduced the incidence of the primary outcome – major cardiovascular events by 12%, and of stroke by 24%. The composite renal outcome reflecting the progression of chronic kidney disease was also significantly reduced by 15%. Thus, in the REWIND study, the previous positive results of GLP1RA studies were replicated in a significantly less at-risk population, since in the previous studies the proportion of patients with previous cardiovascular disease was greater than 75%. Due to their anti-atherogenic effect, treatment with GLP1RA is indicated not only in diabetics with previous cardiovascular diseases but also in diabetics at very high or high cardiovascular risk.

Key-words: cardiovascular disease – dulaglutide – GLP1 receptor agonists – type 2 diabetes

Úvod

Štúdia REWIND, v ktorej bol testovaný agonista GLP1-receptorov (GLP1RA) dulaglutid, bola v poradí už šiestou ukončenou štúdiou kardiovaskulárnej bezpečnosti a efektivity s preparátom zo skupiny GLP1RA. Z predchádzajúcich piatich štúdií bol v troch prípadoch pozorovaný kar-

dioprotektívny efekt preparátov tejto skupiny [1–3]. Išlo však zakaždým o vysoko rizikové skupiny diabetikov 2. typu, keď študijné populácie zahŕňali minimálne 75 % diabetikov s predchádzajúcou kardiovaskulárnou chorobou. Do štúdie REWIND bolo zaradených 31 % takýchto jedincov, pričom predchádzajúcu závažnú kar-

diovaskulárnu príhodu (infarkt myokardu alebo mozgovú porážku) malo 20 % pacientov zaradených do štúdie [4]. Všetky predchádzajúce štúdie s GLP1RA boli podľa požiadaviek FDA (Food and Drug Administration) a EMA (European Medicines Agency) primárne dizajnované ako štúdie kardiovaskulárnej bezpečnosti, teda postačoval dôkaz, že preparát nezvyšuje kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu. Štúdia REWIND bola dizajnovaná ako štúdia kardiovaskulárnej prevencie, a tak jej trvanie bolo podstatne dlhšie ako pri predchádzajúcich štúdiách s GLP1RA s mediánom expozície študijnej medicíny 5,4 roku. Zaradenie veľkého podielu diabetikov bez predchádzajúcej kardiovaskulárnej choroby malo umožniť odpovedať aj na otázku, či sa kardioprotektívny efekt GLP1RA dá pozorovať aj v menej rizikovej populácii diabetikov 2. typu [4].

Dizajn štúdie

Do štúdie REWIND bolo zaradených 9 901 diabetikov 2. typu s priemerným vekom 66 rokov a s priemerným trvaním diabetu 10 rokov, ktorí boli randomizovaní na prídavnú liečbu dulaglutidom alebo placebo. Dulaglutid bol aplikovaný subkutánne raz týždenne v dávke 1,5 mg. 46 % účastníkov štúdie predstavovali ženy. Pacienti mali na začiatku štúdie dobrú glykemickú kompenzáciu s priemernými hodnotami HbA_{1c} 7,3 % a väčšinou zachované renálne funkcie, keďže len 22 % chorých malo eGFR < 60 ml/min/1,73 m² a priemerná hodnota eGFR v celom súbore chorých bola 75 ml/min/1,73 m². V rámci predchádzajúcej liečby diabetu užívalo 81 % pacientov metformín, 46 % derivát sulfonylurey a 24 % inzulín. Z ďalšej medicíny užívalo 81 % inhibítor renín-angiotenzinového systému, 45 % betablokátor, 66 % statín a 54 % antiagregačnú liečbu. Na konci štúdie užívalo štúdiijnú medicínu 73 % pacientov randomizovaných na dulaglutid a 71 % randomizovaných na placebo [4].

Výsledky

Najdôležitejšie výsledky štúdie REWIND zhrňuje tab 1. Podobne ako v predchádzajúcich štúdiách kardiovaskulárnej bezpečnosti bol primárny výsledok štúdie definovaný ako kompozit kardiovaskulárnej mortality, ne-

fatálneho infarktu myokardu a nefatálnej mozgovej porážky, ktorý býva tiež označovaný ako závažné kardiovaskulárne príhody (ZKVP, angl. MACE). Primárny výsledok sa vyskytol u 12,0 % pacientov liečených dulaglutidom a u 13,4 % chorých užívajúcich placebo, čo zodpovedalo signifikantnému zníženiu incidencie ZKVP o 12 % [HR 0,88; 95% CI 0,79–0,99; p = 0,026]. Analýza podskupín ukázala identickú redukciu primárneho kompozitného výsledku v podskupinách s predchádzajúcou kardiovaskulárnou chorobou [n = 3 114, HR 0,87 (95% CI 0,74–1,02)] a bez predchádzajúceho kardiovaskulárneho ochorenia [n = 6 221, HR 0,87 (95% CI 0,74–1,02)]. To zodpovedalo prevencii 5 ZKVP/1 000 pacientov/rok (PR) v skupine s predchádzajúcim kardiovaskulárnym ochorením a 3 ZKVP/1 000 PR u diabetikov bez predchádzajúceho kardiovaskulárneho ochorenia. Efekt dulaglutidu bol pri hodnotení testom interakcie lepší u jedincov s BMI ≥ 32 kg/m² než u tých, ktorí mali BMI < 32 kg/m² (p = 0,008) [4].

Z ďalších výsledkov bolo pozorované signifikantné zníženie incidencie mozgovej porážky o 24 % (p = 0,017), zatiaľ čo incidencia kardiovaskulárnej mortality a infarktu myokardu bola nesignifikantne nižšia. Celková mortalita bola nižšia o 10 %, čo bolo na hranici štatistickej významnosti (p = 0,067). Z mikrovaskulárnych výsledkov bolo zistené významné zníženie kompozitného renálneho výsledku (novo vzniknutá makroalbuminúria, redukcia eGFR minimálne o 30 % alebo potreba renálnej substitučnej liečby) o 15 % (p = 0,0004) [5]. Progria retinopatie bola numericky častejšia u pacientov užívajúcich dulaglutid (95 vs 76 pacientov), ale rozdiel nebol štatisticky významný [4].

Z vedľajších účinkov liečby boli významne častejšie pozorované nežiaduce gastrointestinálne účinky ako nauzea a zvracanie u pacientov liečených dulaglutidom, hlavne na začiatku liečby. Akútna pankreatitída bola numericky častejšia v skupine liečenej dulaglutidom (23 vs 13 prípadov) a karcinóm pankreasu bol tiež numericky častejší v tejto skupine chorých (19 vs 12 prípadov), ale ani jeden rozdiel nedosiahol hladinu štatistickej významnosti [4].

Z predchádzajúcich štúdií kardiovaskulárnej bezpečnosti s preparátmi zo skupiny GLP1RA nebol zaznamenaný

Tab. 1 | Najdôležitejšie výsledky štúdie REWIND

	dulaglutid (incidencia na 1 000 PR)	placebo (incidencia na 1 000 PR)	HR (95% CI)	p
primárny výsledok: KVM, IM alebo CMP	23,5	26,6	0,88 (0,79–0,99)	0,026
infarkt myokardu	8,7	9,1	0,96 (0,71–1,15)	0,63
CMP	6,1	8,1	0,76 (0,62–0,94)	0,01
kardiovaskulárna mortalita	12,2	13,4	0,91 (0,78–1,06)	0,21
celková mortalita	20,6	22,9	0,90 (0,80–1,01)	0,067
hospitalizácia pre zlyhávanie srdca	8,3	8,9	0,93 (0,77–1,12)	0,46
kompozitný renálny výsledok*	34,7	40,7	0,85 (0,77–0,93)	0,0004

CI – konfidenčný interval/confidence interval CMP – cievná mozgová príhoda HR – pomer rizik/Hazard Ratio IM – infarkt myokardu KVM – kardiovaskulárna mortalita PR – pacient/roky

*Kompozitný renálny výsledok bol definovaný ako incidencia progresie do terminálneho zlyhania obličiek, zdvojnásobenie hladiny sérového kreatinínu alebo úmrtia z renálnych, či kardiovaskulárnych príčin.

žiadny protektívny efekt iba v štúdiu ELIXA (lixisenatid) [6]. V troch štúdiách – LEADER (liraglutid), SUSTAIN-6 (semaglutid) a Harmony Outcomes (albiglutid) bolo pozorované signifikantné zníženie primárneho kompozitného výsledku [1–3], zatiaľ čo v štúdiu EXSCEL (exenatid QW) bolo zníženie incidencie kardiovaskulárnych príhod na hranici štatistickej významnosti, ale bol signifikantne znížený sekundárny výsledok celkovej mortality [7].

Výsledky štúdie REWIND teda potvrdzujú hypotézu o priaznivom účinku GLP1RA na kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu, i keď doteraz nie celkom objasneným, pravdepodobne pleiotropným mechanizmom. Efekt na ďalšie kardiovaskulárne výsledky v jednotlivých štúdiách varíroval (tab. 2), čo je dôsledkom faktu, že štatistická sila štúdie je odvodená z očakávanej incidencie primárneho výsledku. Signifikantné zníženie kardiovaskulárnej mortality bolo pozorované iba v štúdiu LEADER (liraglutid) [1], zatiaľ čo zníženie incidencie infarktu myokardu bolo zistené v štúdiách LEADER (liraglutid) a Harmony Outcomes (albiglutid) [1,3]. V štúdiu REWIND (dulaglutid) bolo podobne ako v štúdiu SUSTAIN-6 (semaglutid) pozorované zníženie incidencie mozgovej porážky pri liečbe GLP1RA [2,4].

Záver

Celkovo možno konštatovať, že výsledky štúdie REWIND potvrdili skupinový efekt GLP1RA v prevencii kardiovaskulárnych príhod u pacientov s diabetom 2. typu. Zo všetkých doteraz vykonaných štúdií išlo pritom o štúdiu, do ktorej boli zaradení najmenej rizikovití pacienti. Na začiatku štúdie iba 31 % chorých malo predchádzajúce kardiovaskulárne ochorenie a pozorovaná incidencia primárneho kardiovaskulárneho výsledku v placebovej skupine bola 27/1 000 PR. Zníženie incidencie primárneho výsledku o 3/1 000 PR išlo v štúdiu REWIND najviac na vrub redukcie počtu mozgových porážok. I keď incidencia 27/1 000 PR stále zodpovedá veľmi vysokému kardiovaskulárnemu riziku, výsledky štúdie REWIND naznačujú, že liečba GLP1RA môže byť prínosná aj u diabetikov, ktorí nemali predchádzajúce kardiovaskulárne ochorenie, ako ukázala podskupinová analýza, v ktorej nebol pozorovaný odlišný efekt študijnej medicíny v závislosti od toho, či išlo o pacientov s predchádzajúcim kardiovaskulárnym ochorením alebo bez neho (69 % študijnej populácie). Z ďalších

špecifík štúdie je potrebné zdôrazniť, že zatiaľ išlo o prvú štúdiu superiority (teda nie primárne kardiovaskulárnej bezpečnosti) s liekom zo skupiny GLP1RA. Trvanie štúdie bolo najdlhšie spomedzi štúdií s GLP1RA s mediánom 5,4 roka. Podobne aj zastúpenie žien v študijnej populácii bolo najvyššie zo všetkých doteraz vykonaných štúdií s novými antidiabetikami (46 %), kým v predchádzajúcich štúdiách sa zastúpenie žien pohybovalo okolo 35 %. Glykemická kompenzácia na začiatku štúdie bola veľmi dobrá (priemerné hodnoty HbA_{1c} 7,3 %), čo naznačilo prínos lieku aj u pacientov s dobrou glykemickou kompenzáciou, i keď GLP1RA znižujú HbA_{1c} až o 1,5 % v štúdiách, v ktorých bol bazálny HbA_{1c} v rozmedzí 8,5–9,0 %.

Prídavný efekt na spomalenie progresie chronickej obličkovej choroby sa môže tiež prejavovať na znížení výskytu kardiovaskulárnych príhod v dlhšom časovom období ako bolo trvanie štúdie.

Na základe uvedených faktov sa vynára otázka, na akých pacientov je možné aplikovať výsledky štúdie REWIND, aby potenciálne profitovali z liečby GLP1RA. Ak by sme uplatnili tie najprísnejšie kritériá, ide o pacientov, ktorí spĺňali inklúzne a exklúzne kritériá štúdie REWIND. Inklúzne kritériá boli nasledovné: vek nad 50 rokov a HbA_{1c} < 9,5 % na stabilnej dávke maximálne 2 perorálnych antidiabetík s bazálnym inzulínom (alebo bez inzulínu). Pacienti vo veku 50–55 rokov museli mať dokázanú predchádzajúcu kardiovaskulárnu príhodu. Diabetici vo veku 56–60 rokov museli mať aspoň známky myokardiálnej ischémie, minimálne 50% stenózu karotíd alebo periférnych artérií, hypertrofiu ľavej komory, eGFR < 60 ml/min/m² alebo albuminúriu. U diabetikov starších ako 60 rokov postačovala prítomnosť aspoň 2 z nasledovných rizikových faktorov – fajčenie, dyslipidémia, hypertenzia a abdominálna obezita [4]. Z uvedeného vyplýva, že cieľovou populáciou pre liečbu GLP1RA môže byť značná časť diabetikov v bežnej klinickej praxi. Vzhľadom na predpokladaný pleiotropný antiaterogénny účinok GLP1RA [8] by bolo racionálne podávať tieto preparáty už vo včasných fázach diabetu, teda najneskôr po zlyhaní liečby metformínom. V najnovších odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti vytvorených v spolupráci s Európskou asociáciou pre štúdium diabetu figurujú GLP1RA ako

Tab. 2 | Efekt GLP1RA na kompozitné a jednotlivé kardiovaskulárne výsledky v štúdiách kardiovaskulárnej bezpečnosti a prevencie

štúdia	primárny výsledok	KVM	IM	CMP
ELIXA (lixisenatid)	1,02 (0,89–1,17)	0,98 (0,78–1,22)	1,03 (0,87–1,22)	1,12 (0,79–1,58)
LEADER (liraglutid)	0,87 (0,78–0,97)	0,78 (0,66–0,93)	0,86 (0,73–1,00)	0,86 (0,71–1,06)
SUSTAIN-6 (semaglutid)	0,74 (0,58–0,95)	0,98 (0,65–1,48)	0,74 (0,51–1,08)	0,61 (0,38–0,99)
EXSCEL (exenatid QW)	0,91 (0,83–1,00)	0,88 (0,76–1,02)	0,97 (0,85–1,10)	0,85 (0,70–1,03)
HARMONY (albiglutid)	0,78 (0,68–0,90)	0,93 (0,73–1,19)	0,75 (0,61–0,90)	0,86 (0,66–1,14)
REWIND (dulaglutid)	0,88 (0,79–0,99)	0,91 (0,78–1,06)	0,96 (0,79–1,15)	0,76 (0,62–0,94)

CI – konfidenčný interval/confidence interval CMP – cievná mozgová príhoda HR – pomer rizík/Hazard Ratio IM – infarkt myokardu KVM – kardiovaskulárna mortalita PR – pacient/roky

Výsledky štúdií, v ktorých pravá strana konfidenčného intervalu nepresiahla 1,00 aspoň pri jednom výsledku, sú vyznačené tučným písmom.

antidiabetiká prvej voľby pri liečbe diabetikov s preexistujúcou kardiovaskulárnou chorobou, ako aj u diabetikov vo veľmi vysokom, resp. vysokom riziku rozvoja kardiovaskulárnych príhod [9].

Literatúra

1. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4): 311–322. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1056/NEJMoa1603827>>.
2. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(19): 1834–1844.
3. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S 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(10157): 1519–1529. Dostupné z DOI: <[http://doi: 10.1016/S0140-6736\(18\)32261-X](http://doi: 10.1016/S0140-6736(18)32261-X)>.
4. Gerstein HC, Calhoun 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://doi: 10.1016/S0140-6736\(19\)31149-3](http://doi: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3)>.
5. Gerstein HC, Calhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394(10193): 131–138. Dostupné z DOI: <[http://doi: 10.1016/S0140-6736\(19\)31150-X](http://doi: 10.1016/S0140-6736(19)31150-X)>.
6. 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://doi: 10.1056/NEJMoa1509225>>.
7. Holman RR, Bethel MB, Mentz RJ et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377(13): 1228–1239. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1056/NEJMoa1612917>>.
8. Drucker DJ. The ascending GLP-1 road from clinical safety to reduction of cardiovascular complications. *Diabetes* 2018; 67(9): 1710–1719. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.2337/dbi18-0008>>.
9. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2019. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1093/eurheartj/ehz486>>. [Epub ahead of print].