

GLP-1 receptorové agonisty, kardiovaskulárne riziko a skupinový efekt - čo nám hovoria najnovšie výsledky metaanalýz

Odborná redakcia DIA News

Priame porovnanie rôznych molekúl aj v rámci rovnakej liekovej skupiny je komplikovanou záležitosťou, ak molekuly neboli porovnávané v rámci jednej klinickej štúdie. Hlavnou príčinou je rozdielny dizajn klinických štúdií, v ktorých bola hodnotená ich účinnosť a bezpečnosť, voľba cieľovej skupiny pacientov a ďalšie faktory (Shin, 2019).



Lieky zo skupiny GLP-1 RA boli sledované v niekoľkých veľkých štúdiách s rôznym zameraním z hľadiska kardiovaskulárnej bezpečnosti (angl. *Cardiovascular Outcome Trials (CVOT)*) podľa požiadaviek Americkej liekovej agentúry (FDA) a Európskej liekovej agentúry (EMA). Celkovo išlo o 8 štúdií CVOT – *AMPLITUDE-O* (efpeglenatid), *ELIXA* (lixisenatid), *EXSCEL* (exenatid), *HARMONY* (albiglutid), *LEADER* (liraglutid), *PIONEER 6* (semaglutid), *REWIND* (dulaglutid) a *SUSTAIN-6* (semaglutid). Ide o randomizované placebom kontrolované klinické štúdie. Detaily jednotlivých klinických štúdií sú dostupné v literatúre (Pantalone et al., 2020; Giugliano et al., 2021; Kato et al., 2021).

Uvedené štúdie sa významne líšia vo svojom dizajne, preto je nesprávne ich využitie v priamom porovnávaní jednotlivých molekúl GLP-1 RA. Napríklad v štúdiách *ELIXA* a *HARMONY* bolo 100 % zaradených pacientov s akútnym koronárnym syndrómom (AKS), len pre porovnanie v štúdiách *AMPLITUDE-O* 89,6 %, *EXSCEL* 73,1 %, *LEADER* 72,5 %, *REWIND* 31,5 %, *SUSTAIN-6* 83,0 % (Giugliano et al., 2021; Kato et al., 2021). Navyše štúdia *ELIXA* mala ako jediná v rámci inklúzných kritérií pre zaradenie do štúdie uvedenú nedávnu prírodu AKS v časovom intervale do 180 dní pred skrútingom.

Mnohé z vyššie uvedených štúdií vylučovali zo zaradenia do štúdie (exklúzne kritériá) pacientov s príhodou AKS alebo cerebrovaskulárnou príhodou v časovom intervale 14 - 90 dní pred skrútingom/randomizáciou (Pantalone et al., 2020). Podobne by sme našli aj ďalšie významné rozdiely v charakteristike zaradených pacientov ohľadne srdcového zlyhania. Podiel takýchto pacientov v rámci uvedených štúdií predstavoval

AMPLITUDE-O 18,1 %, ELIXA 20,3 %, EXSCEL 16,2 %, HARMONY 20,3 %, LEADER 17,8 %, PIONEER 6 12,2 %, REWIND 8,6 % a SUSTAIN-6 23,6 % (Giugliano et al., 2021). Primárny cieľ v štúdiách EXSCEL, HARMONY, LEADER, PIONEER 6, REWIND, SUSTAIN-6 predstavoval trojbodový zložený parameter MACE (angl. *major adverse cardiovascular events*), ktorý zahŕňal úmrtie z kardiovaskulárnych príčin, nefatálny infarkt myokardu a nefatálnu cievnu mozgovú príhodu. Štúdia ELIXA mala 4 bodový zložený parameter MACE – úmrtie z kardiovaskulárnych príčin, nefatálny infarkt myokardu, nefatálnu cievnu mozgovú príhodu a hospitalizáciu v dôsledku nestabilnej angíny pectoris. Podobne aj štúdia AMPLITUDE-O mala definovaný štvorbodový zložený parameter MACE – nefatálny infarkt myokardu, nefatálnu cievnu mozgovú príhodu, úmrtie z kardiovaskulárnych príčin a úmrtie z nešpecifikovaných príčin. Z uvedeného je zrejmé, že takto širšie definované primárne ciele klinických štúdií „zachytia“ viac kardiovaskulárnych príhod (Marsico et al., 2020; Gerstein et al., 2021). Pri podrobnejšej analýze uvedených klinických štúdií by sme našli aj ďalšie rozdiely (Pantalone et al., 2020).

Štandardná metóda, ktorá umožňuje hodnotenie molekúl z pohľadu účinnosti a bezpečnosti na základe výsledkov z rôznych klinických štúdií je metaanalýza. V rámci analýzy sa hodnotí aj príspevok jednotlivých molekúl k veľkosti študovaného efektu. Cieľom je zabrániť stavu, keď výsledný študovaný efekt je daný len obmedzeným počtom analyzovaných molekúl a ostatné analyzované molekuly sa s nimi len „zviesli“. **Podľa medicíny založenej na dôkazoch v hierarchii dôkazov má metaanalýza a systematické review najvyššiu silu dôkazu** (Greenhalgh, 2003). Postupne ako pribúdali výsledky ďalších klinických štúdií bolo možné zaradiť do meta-analýz nové molekuly. **Najnovšie metaanalýzy potvrdzujú, že účinky GLP-1 RA sú dané ako skupinový efekt** (angl. *class effect*) (Kristensen et al., 2019; Zweck et al., 2019; Giugliano et al., 2021; Palmer et al., 2021). **Metaanalýza 7 štúdií - ELIXA (lixisenatid), EXSCEL (exenatid), HARMONY (albiglutid), LEADER (liraglutid), PIONEER 6 (semaglutid), REWIND (dulaglutid) a SUSTAIN-6 (semaglutid) hodnotila kardiovaskulárne účinky a bezpečnosť GLP-1 RA (počet pacientov 56 004).** Výsledky metaanalýzy ukázali nasledovné skutočnosti (Marsico et al., 2020):

1. **GLP-1 RA znižujú riziko zloženého primárneho cieľa MACE (angl. *major adverse cardiovascular events*) definovaného ako úmrtie z kardiovaskulárnych príčin, nefatálny infarkt myokardu a nefatálna cievna mozgová príhoda) o 12 %** (HR = 0,88; 95 % CI = 0,80 – 0,96; p = 0,011)
1. **GLP-1 RA znižujú riziko úmrtia z kardiovaskulárnych príčin o 12 %** (HR = 0,88; 95 % CI = 0,79 – 0,98; p = 0,025) **a riziko úmrtia zo všetkých príčin o 11 %** (HR = 0,89; 95 % CI = 0,81 – 0,97; p = 0,019)
1. **GLP-1RA znižujú riziko fatálnej a nefatálnej cievnej mozgovej príhody o 16 %** (HR = 0,84; 95 % CI = 0,76 – 0,94; p = 0,008) **a nutnosti hospitalizácie v dôsledku srdcového zlyhania o 8 %** (HR = 0,92; 95 % CI 0,86 – 0,97; p = 0,014).

Nebolo zistené zvýšenie rizika hypoglykémie, pankreatitídy a rakoviny pankreasu v porovnaní s placebom (Marsico et al., 2020). **Zaujímavým zistením z hľadiska klinickej praxe je skutočnosť, že nebol zistený štatisticky významný rozdiel v znížení rizika MACE u pacientov s už existujúcimi kardiovaskulárnymi ochoreniami a vysoko rizikovými pacientmi z hľadiska kardiovaskulárnych ochorení.** Uvedená skutočnosť potvrdzuje konzistentne protektívny účinok GLP-RA aj u pacientov s existujúcimi kardiovaskulárnymi ochoreniami (Marsino et al., 2020). **Nedávno publikovaná metaanalýza 8 štúdií - AMPLITUDE-O (efpeglenatid), ELIXA (lixisenatid), EXSCEL (exenatid), HARMONY (albiglutid), LEADER (liraglutid), PIONEER 6 (semaglutid), REWIND (dulaglutid) a SUSTAIN-6 (semaglutid) s celkovým počtom 60 080 pacientov ponúkla ďalší zaujímavý pohľad na GLP-1 RA.** Prvým hodnoteným parametrom bol zložený cieľ MACE definovaný ako úmrtie z kardiovaskulárnych príčin, nefatálny infarkt myokardu a nefatálna cievna mozgová príhoda. Ďalej boli hodnotené separátne ďalšie položky – úmrtie zo všetkých príčin, hospitalizácia v dôsledku srdcového zlyhania, zložený hodnotený parameter pre obličky – klinická manifestácia makroalbuminúrie, zdvojnásobenie koncentrácie sérového kreatinínu alebo zníženie rýchlosti

glomerulárnej filtrácie (eGFR) minimálne o 40 %, nutnosť dialýzy, úmrtie v dôsledku ochorenia obličiek. Taktiež analýza zahrnula zvolené parametre hodnotiace bezpečnosť liečby s GLP-1 RA – ťažká hypoglykémia, retinopatia, pankreatitída a nádorové ochorenia obličiek (Sattar et al., 2021). **Na základe výsledkov autori metaanalýzy zhrnuli uvedené zistenia do nasledujúcich bodov** (Sattar et al., 2021):

1. **GLP-1 RA znižujú MACE o 14 %** (HR = 0,86; 95 % CI = 0,80 – 0,93; $p < 0,0001$), **nebola zistená heterogenita uvedeného výsledku vo vzťahu k chemickej štruktúre (molekule) študovaných GLP-1 RA** (hodnota $p \geq 0,14$ pre všetky vzájomné interakcie), rovnako došlo k štatisticky významnému zníženiu každej z troch zložiek MACE – úmrtie z kardiovaskulárnych príčin, nefatálny infarkt myokardu a nefatálna cievna mozgová príhoda
1. **GLP-1 RA znižujú úmrtnosť z kardiovaskulárnych príčin o 13 %** (HR = 0,87; 95 % CI = 0,80 – 0,94; $p = 0,0010$)
a úmrtnosť zo všetkých príčin o 12 % (HR = 0,88; 95 % CI = 0,82 – 0,94; $p = 0,0001$)
1. **GLP-1 RA znižujú nutnosť hospitalizácie v dôsledku srdcového zlyhania o 11 %** (HR = 0,89; 95 % CI = 0,82 – 0,98; $p = 0,013$) **a zložený hodnotený parameter pre obličky o 21 %** (HR = 0,79; 95 % CI = 0,73 – 0,87; $p < 0,0001$)
1. **GLP-1 RA nezvyšujú riziko ťažkej hypoglykémie, retinopatie a nežiaducich účinkov v súvislosti s pankreasom.**

V komentároch k výsledkom metaanalýzy autori zdôrazňujú skutočnosť, že uvedené pozitívne účinky GLP-1 RA v liečbe DM2T predstavujú skupinový efekt, ktorý bol v minulosti prekrytý rôznym dizajnom klinických štúdií. Druhým dôležitým zistením vyplývajúcim z uvedenej metaanalýzy je **potvrdenie zníženia nutnosti hospitalizácie v dôsledku srdcového zlyhania, kde ide taktiež o skupinový efekt celej triedy GLP-1 RA** (McGuire & Pagidipati, 2021). Použitie GLP-1 receptorových agonistov prináša nové možnosti v komplexnej starostlivosti o pacientov s DM2T. Napriek získaným výsledkom podľa niektorých autorov použitie GLP-1 RA v klinickej praxi zostáva stále nedostatočné (McGuire & Pagidipati, 2021; Nelson et al., 2021).

Literatúra

1. Gerstein, H.C. et al. (2021): *New Engl. J. Med.*, 385, 896-907
2. Giugliano, D. et al. (2021): *Cardiovasc. Diabetol.*, 20, 189
3. Greenhalgh, T. (2003): *Jak pracovať s vedeckou publikáciou. Základy medicíny založené na dôkazu.* Grada Publishing, Praha, 62
4. Kato, E.T. et al. (2021): *Trends Cardiovasc. Med.*, 31, 101-108
5. Kristensen, S.L. et al. (2019): *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 7, 776-785
6. Marsico, F. et al. (2020): *Eur. Heart J.*, 41, 3346-3358
7. McGuire, D.K., Pagidipati, N.J. (2021): *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 9, 640-641
8. Nelson, A.J. et al. (2021): *J. Am. Heart Assoc.*, 10, e016835
9. Palmer, S.C. et al. (2021): *BMJ*, 372, m4573
10. Pantalone, K.M. et al. (2020): *Diabetes Obes. Metab.*, 22, 2209-2226
11. Sattar, N. et al. (2021): *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 9, 653-662
12. Shin, J.-I. (2019): *Curr. Diabet. Rep.*, 19, 54
13. Zweck, E. et al. (2019): *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 7, 89-90