

Kardiovaskulární a renální účinky efpeglenatidu, agonisty receptoru pro GLP-1, jsou aditivní k účinkům inhibitorů SGLT2

Gerstein HC, Sattar N, Rosenstock J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with efpeglenatide in type 2 diabetes.

N Engl J Med 2021;385:896–907.

Pacienti s diabetem 2. typu mají ve srovnání s pacienty bez diabetu třikrát větší incidenci kardiovaskulárních onemocnění a mají také vysoké riziko vývoje a progresu diabetického onemocnění ledvin. Kardiovaskulární a renální riziko roste u pacientů s diabetem 2. typu s trváním diabetu, vyšší glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}), poměrem albumin/kreatinin v moči, poklesem glomerulární filtrace, anamnézou kardiovaskulárního onemocnění a přítomností dalších kardiovaskulárních rizikových faktorů.¹

Příznivé kardiovaskulární a částečně i renální účinky agonistů receptoru pro glukagonu podobný peptid 1 (glucagon-like peptide 1, GLP-1) (GLP-1 RA) byly již ukázány v předchozích studiích,^{2,3} vzhledem k malému zastoupení pacientů léčených inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2) nebylo ale dosud jasné, zda jsou kardiovaskulární a renální účinky GLP-1 RA aditivní k prokázaným účinkům inhibitorů SGLT2.

Efpeglenatid je agonista receptoru pro GLP-1, který byl vytvořen navázáním modifikované molekuly exendinu-4 na Fc fragment IgG.⁴

Do studie AMPLITUDE-O bylo zařazeno 4 076 pacientů s diabetem 2. typu starších 18 let s koncentrací HbA_{1c} vyšší než 7 % (dle Diabetes Control and Complications Trial [DCCT], která odpovídá přibližně 53 mmol/mol dle u nás používaných jednotek International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine [IFCC]), a s anamnézou kardiovaskulárního onemocnění (definovanou jako ischemická choroba srdeční, cévní mozková choroba nebo ischemická choroba dolních končetin) nebo s věkem vyšším než 50 let pro muže a 55 let pro ženy a s odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) 25–59,9 ml/min/1,73 m² a alespoň jedním dalším kardiovaskulárním rizikovým faktorem.⁵

Hlavními vylučovacími kritérii byly gastroparéza, nekontrolovatelný gastroezofageální reflux, protrahovaná nauzea a zvracení, těžká retinopatie, pankreatitida a léčba

agonistou receptoru pro GLP-1 nebo inhibitorem dipeptidylpeptidázy 4 (DPP-4) v předchozích třech měsících.

Pacienti byli v poměru 1 : 1 : 1 randomizováni do tří větví: 1. efpeglenatid 2 mg jednou týdně subkutánně (s.c.) po dobu čtyř týdnů a pak 4 mg jednou týdně do konce studie, 2. efpeglenatid 2 mg čtyři týdny, poté 4 mg další čtyři týdny a pak 6 mg týdně do konce studie, 3. placebo. Pacienti byli stratifikováni podle současné nebo potenciální léčby inhibitorem SGLT2 (léčba inhibitorem SGLT2 v době zařazení do studie, pravděpodobné – nebo nepravděpodobné – zahájení léčby inhibitorem SGLT2 v průběhu studie). Pokud klesla v průběhu léčby hodnota HbA_{1c} pod 7,5 % (58,5 mmol/mol dle IFCC), bylo možno snížit dávku kteréhokoliv ze současně používaných antidiabetik (inzulinu, derivátů sulfonylurey či meglitinidu), aby se minimalizovalo riziko hypoglykemie. V dalších 12 týdnech se neměly dávky antidiabetik měnit a poté mohla být naopak jakákoli antidiabetika s výjimkou agonistů receptoru pro GLP-1 nebo inhibitorů DPP-4 přidána.

Primárním cílovým parametrem bylo první objevení se závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody (MACE – ukazatele složené z nefatálního infarktu myokardu, nefatální cévní mozkové příhody nebo úmrtí z kardiovaskulární či blíže neurčené příčiny). Hlavními sekundárními cílovými parametry byly rozšířený složený kardiovaskulární cílový ukazatel (výše popsané MACE, a navíc koronární revaskularizace nebo hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris) a složený renální cílový ukazatel (nově vzniklá mikroalbuminurie [definovaná jako poměr albumin/kreatinin vyšší než 300 mg/g, a navíc vzestup poměru albumin/kreatinin o alespoň 30 % proti vstupním hodnotám]; trvalý pokles eGFR o více než 40 % po dobu delší než 30 dní; náhrada funkce ledvin po dobu trvající déle než 90 dní a trvalý pokles eGFR na méně než 15 ml/min/1,73 m²). Medián doby sledování pacientů ve studii byl 1,81 roku.

Průměrný věk pacientů zařazených do studie byl $64,5 \pm 8,2$ roku, 47,9 % pacientů bylo mladších 65 let a 33 % pacientů byly ženy. Anamnézu kardiovaskulárního onemocnění mělo 89,6 % pacientů, 31,6 % pacientů mělo eGFR < 60 ml/min/1,73 m², 21,8 % pacientů mělo současně anamnézu kardiovaskulárního onemocnění a glomerulární filtraci nižší než 60 ml/min/1,73 m² a 15,2 % pacientů bylo vstupně léčeno inhibitory SGLT2.

Mezi skupinami nebyly vstupně rozdíly v další antidiabetické ani kardioprotektivní léčbě. Při poslední návštěvě v rámci studie ale užívalo více pacientů v placebové větvi inhibitor DPP-4 (1,9 % vs. 0,9 %, $p = 0,005$) a inhibitor SGLT2 (21,2 % vs. 17,6 %, $p = 0,004$).

V průběhu studie byl zaznamenán primární složený kardiovaskulární cílový ukazatel u 7 % pacientů léčených efpeglenatidem a 9,2 % pacientů léčených placebem (relativní riziko pacientů užívajících efpeglenatid bylo 0,73, $p < 0,001$). Léčba 46 pacientů efpeglenatidem tak během 1,8 roku zabránila vývoji jedné závažné kardiovaskulární příhody. Efekt byl úměrný dávce efpeglenatidu (relativní riziko bylo ve srovnání s placebem 0,82 pro pacienty léčené 4 mg efpeglenatidu a 0,65 pro pacienty léčené 6 mg

efpeglenatidu). Pacienti léčení efpeglenatidem měli také snížené riziko rozšířeného kardiovaskulárního cílového ukazatele (relativní riziko 0,79, $p = 0,02$) a renálního složeného cílového ukazatele (relativní riziko 0,68, $p < 0,001$). Vliv efpeglenatidu byl konzistentní ve všech predefinovaných podskupinách pacientů bez ohledu na věk, pohlaví, rasu, trvání diabetu, HbA_{1c}, index tělesné hmotnosti (BMI), eGFR, anamnézu kardiovaskulárního onemocnění, léčbu inhibitory SGLT2 či léčbu metforminem.

Efpeglenatid snížil hodnotu HbA_{1c} o 1,24 % (DCCT), BMI o 0,9, tělesnou hmotnost o 2,6 kg a systolický a diastolický krevní tlak o 1,5/0,6 mm Hg. Tepová frekvence se zvýšila o 3,9, hodnota cholesterolu v lipoproteinech o nízké hustotě (LDL-cholesterolu) klesla o 0,07 mmol/l, poměr albumin/kreatinin byl nižší o 21 % a průměrná eGFR vyšší o 0,9 ml/min/1,73 m².

U pacientů léčených efpeglenatidem se častěji než u pacientů v placebové větvi vyskytovaly závažné nežádoucí účinky ($p = 0,009$), které zahrnovaly zácpu, průjem, nauzeu, zvracení a nadýmání. Jiné prespecifikované nežádoucí účinky se vyskytovaly v aktivní a placebové větvi stejně často.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., FASN, FERA

Efpeglenatid podávaný v dávce 4 mg nebo 6 mg jednou týdně tedy v této studii snížil u pacientů s diabetem 2. typu a anamnézou kardiovaskulárního onemocnění nebo chronického onemocnění ledvin ve srovnání s placebem o 27 % riziko MACE a o 32 % výskyt složeného renálního cílového ukazatele. Pozitivní účinek efpeglenatidu nebyl závislý na současné léčbě inhibitory SGLT2 nebo metforminem a na vstupní odhadované glomerulární filtraci.

V předchozích studiích s agonisty receptoru GLP-1 byl renoprotektivní účinek těchto léků spojen především s jejich efektem antialbuminurickým. Jediný agonista receptoru GLP-1, který má prokázaný vliv na vývoj odhadované glomerulární filtrace, je dulaglutid (studie AWARD⁶ a studie REWIND³).

Na základě dat publikovaných v komentovaném článku není možná detailní analýza renálního cílového ukazatele, ale recentně publikovaná sekundární analýza kardiovaskulárních a renálních cílových ukazatelů ve studii AMPLITUDE-O u pacientů léčených efpeglenatidem samotným a v kombinaci s inhibitorem SGLT2⁷ ukazuje, že samotný efpeglenatid měl významný vliv na albuminurii, ale vývoj glomerulární filtrace významně neovlivnil. Důvody pro rozdílný efekt efpeglenatidu a dulaglutidu není na základě dostupných dat snadné vysvětlit, jedním z možných důvodů může být vyšší renální riziko pacientů ve studii AWARD-7, průměrná vstupní odhadovaná glomerulární filtrace pacientů ve studii AMPLITUDE-O a ve studii REWIND ale byla velmi podobná.

Pacienti léčení efpeglenatidem měli častěji gastrointestinální nežádoucí účinky (podobně jako v předchozích studiích s agonisty receptoru pro GLP-1), v jiných nežádoucích účincích se ale ve srovnání s placebem nelišili.

V této studii byly tedy u pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem a vysokou prevalencí chronického onemocnění ledvin potvrzeny příznivé účinky agonistů receptoru pro GLP-1 pozorované v předchozích primárně kardiovaskulárních studiích u pacientů s nižším renálním rizikem.²

Efpeglenatid je dlouhodobý agonista receptoru pro GLP-1 strukturálně odvozený od exendinu-4 odlišný od agonistů receptoru pro GLP-1 strukturálně podobných lidskému GLP-1 (jako jsou např. liraglutid, semaglutid nebo dulaglutid). Studie tedy potvrdila, že pozitivní kardiovaskulární účinky nejsou omezeny jen na tuto užší skupinu agonistů receptoru pro GLP-1.

Více než 15 % pacientů bylo v této studii současně léčeno inhibitory SGLT2, takže bylo možno studovat efekt efpeglenatidu jak u pacientů léčených, tak i neléčených inhibitory SGLT2. Srovnatelný efekt efpeglenatidu v obou skupinách ukazuje, že účinek efpeglenatidu byl k účinku inhibitoru SGLT2 aditivní.

Příznivé kardiovaskulární účinky efpeglenatidu mohly souviset nejen s pozitivním působením efpeglenatidu na glykovaný hemoglobin, krevní tlak, index tělesné hmotnosti, LDL-cholesterol, ale také s poklesem poměru albumin/kreatinin a stabilizací odhadované glomerulární filtrace.^{3,8}

Příznivý vliv efpeglenatidu na složený renální cílový parametr ukazuje, že agonisté receptoru pro GLP-1 mají pozitivní efekt i na mikrovaskulární komplikace diabetu. Mezi další možné účinky agonistů receptoru pro GLP-1 patří i účinky protizánětlivé, vazodilatační, antiaterosklerotické a inhibice fibrózy.⁹

Nedostatkem komentované studie byla relativně krátká doba sledování pacientů a s tím částečně související relativně nízký počet kardiovaskulárních příhod (primárního složeného cílového ukazatele) a selekce pacientů s vysokým kardiovaskulárním a renálním rizikem. Není tedy jisté, zda by bylo možno prokázat kardiovaskulární a renální benefit efpeglenatidu i u diabetiků 2. typu s nižším kardiovaskulárním a renálním rizikem. Na druhé straně je třeba zdůraznit, že pacienti zařazení do studie byli současně léčeni všemi doporučenými kardiovaskulárními a renálními intervencemi, a prokázané pozitivní účinky efpeglenatidu lze tedy jistě zobecnit na diabetiky 2. typu s vysokým kardiovaskulárním a renálním rizikem.

Zatímco kardiovaskulární benefit agonistů receptoru pro GLP-1 je velmi konzistentní a byl opakovaně prokázán, renální benefit jednotlivých agonistů receptoru pro GLP-1 nemusí být stejný. Agonisté receptoru pro GLP-1 snižovali ve všech studiích podobně jako inhibitor DPP-4 linagliptin[®] albuminurii, jednoznačný vliv na vývoj glomerulární filtrace byl zatím prokázán jen pro dulaglutid.

Lze očekávat, že v nepříliš vzdálené budoucnosti budou alespoň někteří pacienti s diabetem 2. typu a vysokým renálním rizikem léčeni kombinací inhibitorů SGLT2 a agonistů receptoru pro GLP-1. Průkaz eventuálního přídavného renálního benefitu agonistů receptoru pro GLP-1 u pacientů léčených inhibitory SGLT2 má tedy zásadní význam.

LITERATURA

1. Cherney DZI, Repetto E, Wheeler DC, et al. Impact of cardio-renal-metabolic comorbidities on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes mellitus. *Am J Nephrol* 2020;51:74–82.
2. Kristensen SL, Rorth R, Jhund PS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:776–785.
3. Gerstein HC, Colhoun 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;394:131–138.
4. Sharma D, Verma S, Vaidya S, et al. Recent updates on GLP-1 agonists: current advancements and challenges. *Biomed Pharmacother* 2018;108:952–962.
5. Gerstein HC, Branch K, Heenan L, et al. Design and baseline characteristics of the AMPLITUDE-O cardiovascular outcomes trial of efpeglenatide, a weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist. *Diabetes Obes Metab* 2021;23:318–323.
6. Tuttle KR, Lakshamanan MC, Rayner B, et al. Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:605–617.
7. Lam CSP, Ramasundarahettige C, Branch KRH, et al. Efpeglenatide and clinical outcomes with and without concomitant sodium-glucose co-transporter-2 inhibition use in type 2 diabetes: exploratory analysis of the AMPLITUDE-O trial. *Circulation* 2021 Nov 14. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057934.
8. Mann JFE, Orsted DD, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:839–848.
9. Alicic RZ, Cox EJ, Neumiller JJ, et al. Incretin drugs in diabetic kidney disease: biological mechanisms and clinical evidence. *Nat Rev Nephrol* 2021;17:227–244.
10. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: The CARMELINA randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321:69–79.