

# 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 štúdií 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 štúdií 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<sub>1c</sub> 7,3 % a väčšinou zachované renálne funkcie, keďže len 22 % chorých malo eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a priemerná hodnota eGFR v celom súbore chorých bola 75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. 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% C 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/m<sup>2</sup> než u tých, ktorí mali BMI < 32 kg/m<sup>2</sup> (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
<b>primárny výsledok: KVM, IM alebo CMP</b>	<b>23,5</b>	<b>26,6</b>	<b>0,88 (0,79–0,99)</b>	<b>0,026</b>
infarkt myokardu	8,7	9,1	0,96 (0,71–1,15)	0,63
<b>CMP</b>	<b>6,1</b>	<b>8,1</b>	<b>0,76 (0,62–0,94)</b>	<b>0,01</b>
kardiovaskulárna mortalita	12,2	13,4	0,91 (0,78–1,06)	0,21
<b>celková mortalita</b>	<b>20,6</b>	<b>22,9</b>	<b>0,90 (0,80–1,01)</b>	<b>0,067</b>
hospitalizácia pre zlyhávanie srdca	8,3	8,9	0,93 (0,77–1,12)	0,46
<b>kompozitný renálny výsledok*</b>	<b>34,7</b>	<b>40,7</b>	<b>0,85 (0,77–0,93)</b>	<b>0,0004</b>

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<sub>1c</sub> 7,3 %), čo naznačilo prínos lieku aj u pacientov s dobrou glykemickou kompenzáciou, i keď GLP1RA znižujú HbA<sub>1c</sub> až o 1,5 % v štúdiách, v ktorých bol bazálny HbA<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> < 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/m<sup>2</sup> 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)	<b>0,87 (0,78–0,97)</b>	<b>0,78 (0,66–0,93)</b>	<b>0,86 (0,73–1,00)</b>	0,86 (0,71–1,06)
SUSTAIN-6 (semaglutid)	<b>0,74 (0,58–0,95)</b>	0,98 (0,65–1,48)	0,74 (0,51–1,08)	<b>0,61 (0,38–0,99)</b>
EXSCEL (exenatid QW)	<b>0,91 (0,83–1,00)</b>	0,88 (0,76–1,02)	0,97 (0,85–1,10)	0,85 (0,70–1,03)
HARMONY (albiglutid)	<b>0,78 (0,68–0,90)</b>	0,93 (0,73–1,19)	<b>0,75 (0,61–0,90)</b>	0,86 (0,66–1,14)
REWIND (dulaglutid)	<b>0,88 (0,79–0,99)</b>	0,91 (0,78–1,06)	0,96 (0,79–1,15)	<b>0,76 (0,62–0,94)</b>

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].