

STEP-HFpEF trial:

Daha Fazla Kilo Kaybı Daha Fazla Fayda ile Bağlantılı

ESC sunum: 28 Ağustos 2023

STEP-HFpEF çalışmasında haftalık Semaglutid tedavisi gören hastalar ne kadar fazla kilo kaybederse sonuçları o kadar iyi olur.

Çalışmadan elde edilen yeni analizler, tedavinin semptomlar ve fiziksel sınırlamalar, egzersiz kapasitesi ve inflamasyon dahil olmak üzere önceden belirlenmiş geniş bir yelpazedeki çalışma sonuçlarını düzeltmesinin önemli bir nedeninin kilo kaybının kendisi olduğunu öne sürüyor.

Bu yeni bulguları sunduğu 2023 ESC Kongresi'nde, çalışma bulgularını sunan *Mikhail N. Kosiborod* 52 hafta boyunca haftalık 2,4 mg semaglutid (*Wegovy*) subkutan enjeksiyonları ile sağlanan kilo kaybının, STEP-HFpEF çalışmasında bu girişimin etkilerinin ortaya çıkmasına dahil olabilecek çoklu mekanizmaları tam olarak açıklamadığını öne sürdü.

- *Kongre'de daha önce sunulan rapor ve araştırmanın primer sonuçlarına ilişkin eş zamanlı olarak yayınlanan bir raporda:* KYkeF (korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği) ve obezitesi olan ancak diyabeti olmayan toplam 529 randomize bireyde obezite fenotipi KYkeF olan hastaların tedavisinde tıbbi olarak tetiklenen kilo kaybının bir rolü olduğu ortaya konulmuştur.

- Yeni analizler iki ana son noktadan biri için şunu gösterdi: — hastaların KCCQ (*the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Clinical Summary Score*) değerlendirmesinde başlangıca göre değişiklik, plaseboya göre düzeltilmiş ortalama değişiklik, 1 yıllık çalışma sırasında %5-10 kilo kaybı olan 51 kişide 16,1 puanlık bir düzelmeydi, ve en az %20 kilo kaybı yaşayan 58 kişide 21,6 puanlık bir düzelme; gruplar arası ortalama 5,5 puanlık bir fark, bu onaylanmış semptom ve fonksiyonel sınırlama ölçüsünde klinik olarak anlamlı artan bir düzelmeyi temsil ediyor.
- Fayda açısından kiloyla ilgili benzer farklılıklar, 6 dakikalık yürüme mesafesindeki (6D-YM) ve sistemik inflamasyonun bir ölçüsü olan C-reaktif protein (CRP) seviyelerindeki başlangıca göre değişikliklerin sekonder sonuçlarında da ortaya çıktı.
- Düzeltilmiş bir regresyon modelinde, başlangıç vücut ağırlığındaki her %10'luk düşüş, KCCQ skorunda 6,4 puanlık bir düzelme, 6DYM'de 14,4 metrelik bir düzelme ve CRP'de başlangıca göre %28'lik bir azalma ile önemli ölçüde bağlantılıydı.

Bu yeni, önceden belirlenmiş analizler ayrıca, obezite ve KYkeF'li kişilerin plasebo ile tedavi edilen kontrollerle karşılaştırıldığında Sınıf 1 (VKİ: 30-34 kg/m²), Sınıf 2 (VKİ: 35-39 kg/m²) ve Sınıf 3 (VKİ: ≥40 kg/m²) obezitesi olan kişiler de dahil olmak üzere başlangıç VKİ'lerine bakılmaksızın, Semaglutid tedavisine hemen hemen aynı yanıt verdiğini gösterdi.

Kosiborod'un Kongre'deki raporuyla eş zamanlı olarak bu bulgular, "Nature Medicine'de" çevrimiçi yayınlanan bir raporda da yer aldı (Aşağıda yayınlanmış özeti sunulmuştur).

Etki mekanizması

Her Fayda Tamamen Kilo Kaybından Kaynaklanmıyor

Sunumda olayın kompleks olduğu vurgulandı; şöyle ki: Bu analizler faydanın ne kadarının kilo kaybından kaynaklandığını söylemiyor, ancak veriler kişinin ne kadar çok kilo kaybederse o kadar fazla fayda elde ettiğini söylüyor. Bu, herşeye vücut ağırlığının aracılık ettiğini söylemekle aynı şey değildir. Ayrıca Kilo vermenin ötesinde hiçbir şeyin önemli olmadığı da söylenmiyor.

- GLP-1 reseptörü agonistlerinin ateroskleroz üzerinde direk etkilerinin yanı sıra kanıtlanmış anti-inflamatuar etkiler gibi kilo kaybından bağımsız diğer etkileri de olabilir.
- Çalışmada rapor edilen Semaglutid tedavisinin bir başka keşfedici etkisi: Serum NT-proBNP düzeylerinde önemli bir azalmaydı; bu, kalp yetersizliği olan kişilerde kilo kaybıyla daha önce hiç görülmemiş bir ilişkiydi.

STEP-HFpEF'de daha önce gördüğümüz sonuçlar büyük ölçüde semptomatik ve bunlar olağanüstü derecede önemliydi. ancak kilo ile klinik olay arasında tamamen farklı bir ilişki olabilir. Kolesterol seviyeleri ve kan basıncındaki düşüşler gibi önemli prognostik markerler genellikle geçici olarak kilo kaybıyla ilişkili değildir. Yine de, [STEP-HFpEF'deki} etkinin en az %75'i kilo kaybından kaynaklanmış görünüyor denebilir.

Semaglutide in HFpEF across obesity class and by body weight reduction: a prespecified analysis of the STEP-HFpEF trial

Barry A. Borlaug, Dalane W. Kitzman, Melanie J. Davies, Søren Rasmussen, Eric Barros, Javed Butler, Mette Nygaard Einfeldt, G. Kees Hovingh, Daniél Vega Møller, Mark C. Petrie, Sanjiv J. Shah, Subodh Verma, Walter Abhayaratna, Fozia Z. Ahmed, Vijay Chopra, Justin Ezekowitz, Michael Fu, Hiroshi Ito, Małgorzata Lelonek, Wojtech Melenovsky, Julio Núñez, Eduardo Perna, Morten Schou, Michele Senni, ...Mikhail N. Kosiborod

Nature Medicine volume 29, pages2358–2365 (2023)

Obezite sınıfı boyunca ve vücut ağırlığının azaltılmasına göre KYkEF'de Semaglutid: STEP-HFpEF çalışmasının önceden belirlenmiş bir analizi

Özet

STEP-HFpEF çalışmasında, Semaglutid, obezite fenotipi kalp yetersizliği olan ve ejeksiyon fraksiyonunu korunmuş (KYkEF) hastalarda semptomları, fiziksel sınırlamaları ve egzersiz fonksiyonunu iyileştirdi ve vücut ağırlığını azalttı.

Önceden belirlenmiş bu analiz: Semaglutidin *ikili primer son noktalar* (KCCQ-CSS [*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Clinical Summary Score*] ve vücut ağırlığındaki değişiklik) üzerindeki etkilerini; ve *doğrulamalı sekonder son noktalar* 6DYM [6 dakika yürüme mesafesi]'deki değişiklik; *hiyerarşik bileşik* (ölüm, KY olayları, KCCQ-CSS ve 6DYM'deki değişiklik ve (CRP [*C Reaktif Protein*]'deki değişiklik); obezite sınıfları I–III (VKİ [*Vücut kitle indeksi*]) 30,0–34,9 kg m⁻², 35,0–39,9 kg m⁻² ve ≥40 kg m⁻²) genelinde ve 52 haftadan sonra Semaglutid ile vücut ağırlığının azaltılmasına göre inceledi.

Semaglutid, obezite kategorilerindeki tüm sonuçları tutarlı bir şekilde düzeltti (tedavi etkileri için P değeri × VKİ etkileşimleri = hepsi için anlamlı değil):

- Semaglutid ile tedavi edilen hastalarda, KCCQ-CSS, 6DYM ve CRP'deki düzelmeler, vücut ağırlığındaki azalmanın artmasıyla daha fazla olmuştur (örneğin, 6,4 puan (%95 güven aralığı (CI): 4,1, 8,8) ve 14,4 m (%95 GA) : 5.5, 23.3) her %10 vücut ağırlığı azalması için KCCQ-CSS ve 6DYM'de düzelmeler).

- Obezite fenotipi KYkEF olan katılımcılarda Semaglutid, obezite kategorilerinde semptomları, fiziksel kısıtlamaları ve egzersiz fonksiyonunu düzeltti ve inflamasyonu ve vücut ağırlığını azalttı.
- Semaglutid ile tedavi edilen hastalarda faydanın büyüklüğü doğrudan kilo kaybının boyutuyla ilişkiliydi. Toplu olarak, bu veriler, HFpEF obezite fenotipine sahip hastalarda temel tedavi stratejisi olarak semaglutid aracılı kilo kaybını desteklemektedir.