

STRIDE trial:

Semaglutide Tip 2 Diyabetik Periferik Arter Hastalığında yaş, cinsiyet ve HbA1c düzeyinden bağımsız Anlamlı Faydaları vardır

Glukagon benzeri peptit (GLP-1 [*glucagon-like peptide*]) reseptör agonisti olan semaglutid, periferik arter hastalığı (PAD) olan başka bir popülasyonda da ikna edici faydalar göstermiştir.

STRIDE çalışmasında, ilaç semptomatik PAD ve tip 2 diyabetli hastalarda yürüme mesafesini, ağrı gibi semptomları ve yaşam kalitesini önemli ölçüde iyileştirdi. Ayrıca hastalık ilerlemesinde azalmalar ve kurtarma tedavisi(*rescue therapy*)'nin kullanımı ve ayak bileği-kol indeksi (*ankle-brachial index*)'nde düzelme ile ilişkilendirildi.

- Semaglutid, kardiyovasküler ve böbrek sonuçlarını azaltan, klinik olarak anlamlı bir şekilde yürüme kapasitesini düzelteren ve bu gerçekten tedavisi zor popülasyonda semptomlar ve ilgili yaşam kalitesi üzerinde faydalar gösteren ilk ilaçtır.

Periferik arter hastalığı için yeni ilaç STRIDE sonuçları ACC Bilimsel Oturumu 2025'te sunuldu.

- Bulguların aynı anda çevrimiçi olarak da yayınlandığı The Lancet dergisinde (yayının özeti aşağıda), çalışmanın yazarları semaglutidin bu popülasyon için önceliklendirilmesi gerektiğini ileri sürüyor.

PAD ve Diyabet Klinik olarak Çözümü Zor Özel bir durumdur

PAD, dünya çapında 230 milyondan fazla kişiyi etkilediği tahmin edilen, aterosklerotik vasküler hastalığın yaygın ve morbid bir tezahürüdür. Diyabetli hastalarda kardiyovasküler hastalığın en sık görülen ilk belirtisidir.

- Diyabet ve PAD kombinasyonu, "diz altında küçük damar hastalığı olan hastalarda" özel bir klinik zorluktur, bu da sıklıkla ağrıya ve ciddi şekilde sınırlı yürüme mesafelerine neden olur ve çok az müdahale ve tedavi seçeneği vardır. Sodyum-glikoz kotransporter-2 (SGLT2) inhibitörleri ve GLP-1 agonistleri diyabetli hastalar için PAD kılavuzlarında endike olmasına rağmen, şimdiye kadar PAD'e özgü yararları gösterilmediği için bu sınıflardan hiçbiri önceliklendirilmemiştir.

Aslında, son ilaç olan **Silostazol**'un PAD'deki işlevsel bozukluk için onaylanmasının üzerinden çeyrek asır geçti.

Bu ajan yaygın olarak kullanılmıyor, çünkü: Zayıf bir tolerans profiline sahip olup, başka kardiyovasküler faydası olmayıp ve kalp yetmezliğinde kontrendikedir.

PAD'nin patobiyolojisi komplekstir. Birden fazla risk faktörü vardır: inflamasyon, kardiyometabolik risk, sigara ve vasküler disfonksiyon. Bu, mikrovasküler hastalığa ve iprogresif fonksiyonel düşüşe yol açar, bu da daha fazla inflamasyona ve hareketsiz bir yaşam tarzına neden olan ve hastalığın ptoгрersyonunu teşvik eden bir kısır döngüdür.

GLP-1 agonistlerinin diyabet hastalarında anti-inflamatuar etkiler, kardiyometabolik faydalar ve kardiyovasküler ve böbrek komplikasyonlarında azalmalar dahil olmak üzere geniş bir yelpazede fayda sağladığı gösterildi. Bir çalışma, diyabetik ayak ülseri ile ilişkili amputasyonlarda azalma olduğunu gösterdi ve bu ilaçların PAD'li hastalara fayda sağlayabileceği fikrini uyandırdı.

- Kuzey Amerika, Avrupa ve Asya'da 20 ülkede yürütülen STRIDE çalışmasında, tip 2 diyabet ve aralıklı(kesik-) topallama şikayeti olan PAD'li 792 hasta, 52 hafta boyunca haftada 1 mg subkutan semaglutid veya plasebo alacak şekilde randomize edildi.
 - Çalışma erken evre semptomatik PAD'li hastaları alırken, nesnel (objektif) olarak ölçüldüğünde, bu hastalar ciddi şekilde engelli idi. Maksimum yürüme mesafesi %12 eğimli koşu bandında 185 metreydi ve ağrısız olarak tanımlanırsa önemli ölçüde bu mesafe daha kısaydı. Ezici çoğunluk yürüme yeteneklerinde bir sınırlama olduğunu belirtmişti, üçte ikisi bunu orta veya şiddetli olarak derecelendirmişti.
 - Hastaların başlangıç özellikleri, GLP-1 agonistlerinin diğer dçalışmalarına kıyasla daha düşük bir vücut kitle indeksine (VKİ) (ortanca, 28 kg/m²) sahip olduğunu ve hastaların üçte ikisinin eski veya mevcut sigara içicisi olduğunu gösterdi.
 - Başlangıçta, geometrik ortalama düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolü 69 mg/dL idi ve belirtilen ilaçların kullanımı yüksekti; hastaların %80'inden fazlası statin alıyordu ve ezici çoğunluğu antitrombosit veya antikoagülan alıyordu.
 - Primer son nokta, %12 eğime sahip sabit yüklü bir koşu bandı kullanılarak ölçülen 52. haftada maksimum yürüme mesafesinin başlangıç değerine oranıydı ve bu oran semaglutid grubunda plasebo grubuna göre anlamlı derecede daha iyiydi (1,21'e karşı 1,08; tahmini tedavi oranı 1,13; P = ,0004).

Mutlak anlamda, yaklaşık 185 metre yürüeyebilen bu kohortta, medyan fark 26 metreydi. Ve semaglutid grubunda yürüme mesafesindeki ortalama iyileşme yaklaşık 40 metreydi. Düz bir yüzeyde 20 metrelik bir

iyileştirme klinik olarak anlamlı kabul edilir ve bu sonuç %12 eğitimdeki sonucun iki katıdır.

- ***Semaglutidin faydaları, normal BMI'ye sahip hastalarda bile yaş, cinsiyet veya A1c'den bağımsız olarak tutarlıydı.***

Beklendiği gibi, semaglutid hastaları kilo verdi - yaklaşık 4 kg - ve her iki grupta da kilo değişimi ile maksimum yürüme mesafesi arasında zayıf bir ilişki olmasına rağmen, bu semaglutid ile görülen faydanın büyüklüğünü açıklamaya yeterli değildi

- Semaglutid ile ağrısız yürüme mesafesi, semptomlar ve yaşam kalitesi gibi sekonder sonuçlar da düzeldi ve ayak bileği-kol indeksinde anlamlı bir iyileşme görüldü.
- Çalışma klinik sonuçları değerlendirmek için güçlendirilmemiş olsa da, Keşifsel post-hoc analiz, kurtarma tedavisi ve her nedene bağlı ölüm bileşiminin semaglutid grubunda plaseboya kıyasla yarı yarıya azaldığını (yüzde 4'e karşı yüzde 8) gösterdi; kurtarma tedavisi bileşimi için de revaskülarizasyon ile her nedene bağlı ölüm ve majör olumsuz uzuv olayları gibi benzer bulgular elde edildi.
- Güvenlik açısından, beklendiği gibi her gruptaki hastaların yaklaşık %20'sinde ciddi yan etkiler meydana geldi. Daha fazla gastrointestinal yan etki ve iştah azalması vakası vardı, ancak beklenmeyen dengesizlikler yoktu ve pankreatit gibi ciddi yan etkilerde dengesizlik yoktu. Genel olarak, güvenlik profili semaglutid hakkında bildiklerimizle tutarlıydı.

Fayda

- Semaglutid faydası önemlidir, yürüme mesafesindeki 40 metrelik bir iyileşme çok fazla gibi görünmese de, çoktur ve yakın zamanda yapılan bir çalışmada kalp yetmezliği ve diyabet hastalarının 14 metrelik bir iyileşme ile "coşkulu" olduklarını da eklendi.
- Bulgular, PAD hastalarında farklı bir GLP-1 agonisti ile periferik perfüzyonda artış olduğunu gösteren diğer verilerle birleştirildiğinde, bu ilaçların ***hem makrovasküler hem de mikrovasküler faydaları*** olabileceğini düşündürmektedir. Bu ilaçlar hastaların yeme alışkanlıklarını değiştirir ve insanların alkol kullanımına yaklaşımı değiştirebilir.

PAD çok faktörlü bir hastalıktır ve sigara içmenin patolojide önemli bir rol oynadığına inanılmaktadır. Zamanla, semaglutide grubunda sigara içme oranlarının düşmesi faydaya katkıda bulunmuş olabilir, ancak faydayı 6 ay kadar erken gördük ve bunun primerbirincil etken olmadığından

şüpheleniyorum, ancak gözlemlediğimiz çok faktörlü faydanın bir parçası olabilir

Diyabeti Olmayan Hastalarda PAD

Merak edilen soru Gelecekte, bu ilaçlar diyabet veya obezitesi olmayan PAD hastalarında kullanılabilecek mi? STRIDE çalışmasında, normal VKİ'ye sahip hastalarda bile semaglutid ile yürüme mesafesi dfüzeldi.

Ayrıca ayak bileği-kol indeksinin de arttığı görüldü ve bunların doğrudan vasküler faydayı gerçekten destekleyen en güçlü verilerden bazıları olduğu düşünülüyor. Bu yüzden semaglutidin vasküler bir ilaç olduğu düşünülüyörancak, bu çalışma diyabetli hastalarla sınırlı olsa da, gelecekteki çalışmaların daha geniş bir vasküler popülasyonu araştırmasını umuluyor

Semaglutide and walking capacity in people with symptomatic peripheral artery disease and type 2 diabetes (STRIDE): a phase 3b, double-blind, randomised, placebo-controlled trial

Marc P Bonaca, MD^a marc.bonaca@cpcmed.org · Andrei Mircea Catarig, MD^b · Prof Kim Houllind, MD^{c,d} · Prof Bernhard Ludvik, MD^e · Prof Joakim Nordanstg, MD PhD^f · Chethana Kalmady Ramesh, MSc · et al

The Lancet Online first March 29, 2025

Semptomatik periferik arter hastalığı ve tip 2 diyabetli kişilerde semaglutid ve yürüme kapasitesi (STRIDE): Faz 3b, çift kör, randomize, plasebo kontrollü çalışma

Özet

Arka plan- Periferik arter hastalığı, bacakları etkileyen oldukça morbid bir aterosklerotik vasküler hastalık türüdür ve dünya çapında 230 milyondan fazla kişiyi etkilediği tahmin edilmektedir. Birkaç tedavi, alt ekstremitte periferik arter hastalığı olan kişilerde işlevsel kapasiteyi ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesini iyileştirir. Semaglutidin periferik arter hastalığı ve tip 2 diyabetli kişilerde yürüme yeteneği ile ölçülen fonksiyonu, semptomları, yaşam kalitesini ve sonuçları iyileştirip iyileştirmediğini değerlendirmeyi amaçladı.

Metodlar- STRIDE, Kuzey Amerika, Asya ve Avrupa'daki 20 ülkede 112 ayaktan tedavi klinik deneme merkezinde yapılan çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmaydı. Katılımcılar 18 yaş ve üzeri, tip 2 diyabet ve aralıklı topallama (Fontaine evre IIa, >200 m yürüyebilme) ve ayak bileği-kol indeksi 0,90 veya daha düşük veya ayak parmağı-kol indeksi 0,70 veya daha düşük olan periferik arter hastalığı olan kişilerdi. Katılımcılar, 52 hafta boyunca haftada bir kez 1,0 mg subkutan semaglutid veya plasebo almak üzere etkileşimli bir web yanıt sistemi kullanılarak rastgele (1:1) atandı. Birincil son nokta, tam analiz setinde sabit yük koşu bandında ölçülen 52. haftada maksimum yürüme mesafesinin başlangıç değerine oranıydı. Güvenlik, güvenlik analiz setinde değerlendirildi. Bu çalışma ClinicalTrials.gov'a kayıtlıdır, NCT04560998 ve artık tamamlanmıştır.

Bulgular

1 Ekim 2020 ile 12 Temmuz 2024 tarihleri arasında 1363 hasta uygunluk açısından tarandı ve bunlardan 792'si rastgele semaglutide (n=396) veya plaseboya (n=396) atandı. Katılımcıların 195'i (%25) kadın ve 597'si (%75) erkekti. Ortanca yaş 68,0 yılı (IQR 61,0–73,0).

- 52. haftada maksimum yürüme mesafesinde başlangıç değerine göre tahmini medyan oranı semaglutid grubunda plasebo grubuna kıyasla anlamlı ölçüde daha yüksekti (1,21 [IQR 0,95–1,55] - 1,08 [0,86–1,36]; tahmini tedavi oranı 1,13 [95% CI 1,06–1,21]; p=0,0004).
- Semaglutid grubundaki beş (%1) katılımcıda görülen altı ciddi olumsuz olay ve plasebo grubundaki altı (%2) katılımcıda görülen dokuz ciddi olumsuz olay muhtemelen veya büyük ihtimalle tedaviyle ilişkiliydi; en sık görülen ciddi gastrointestinal olaylardı (semaglutid grubunda iki kişi [1%] tarafından bildirilen iki olay ve plasebo grubunda üç kişi [1%] tarafından bildirilen beş olay). Tedaviyle ilişkili ölüm olmadı.

Açıklama

Semaglutid semptomatik periferik arter hastalığı ve tip 2 diyabetli hastalarda yürüme mesafesini artırdı. Araştırma sonuçları, fayda mekanizmalarını daha fazla açıklamak ve tip 2 diyabeti olmayan periferik arter hastalığı olan hastalarda etkinliği ve güvenliği değerlendirmek için gelecekteki çalışmalara ihtiyaç duyulmasını içerir.