

Tirzepatide Obezite ile Birlikte KYkEF'de Kalp Yetmezliği Olaylarını Azaltır

(*The SUMMIT trial*)

Obeziteli Ejeksiyon fraksiyonu korunmuş KY'de, GİP antagonisti ve GLP-1 inhibitörü Tirzepatide KY'nin klinik sonuçlarını düzeltti, yaşam kalitesini artırdı

Yeni bir çalışma, ilk kez bir ilaç tedavisinin kalp yetmezliği ve korunmuş ejeksiyon fraksiyonu (KYkEF) ve obezitesi olan hastalarda majör kalp yetmezliği klinik sonuçlarını azaltabileceğini gösterdi

SUMMIT çalışması, glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) ve glikoz bağımlı insülinotropik polipeptit (GIP) reseptörlerinin uzun etkili bir agonisti olan **Tirzepatidi**'n, eş-birincil sonuç riskini (kardiyovasküler nedenlerden kaynaklanan ölüm veya kötüleşen kalp yetmezliği olayının bileşimi) plaseboya kıyasla %38 oranında azalttığını buldu. **Etki, hastaneye yatmayı veya acil intravenöz ilaç tedavisini gerektirenler olarak tanımlanan kötüleşen kalp yetmezliği olaylarının azalmasıyla sağlandı.**

- Tirzepatide'in ayrıca sağlık durumu, egzersiz toleransı ve sistemik inflamasyon üzerinde anlamlı ve önemli etkileri olduğu görüldü.

SUMMIT, primer önceden belirlenmiş son nokta olarak majör kalp yetmezliği sonuçlarına sahip JYkEF ve obezite hastalarında yapılan ilk çalışmadır ve bu nedenle bir ilacın KYkEF ve obezite hastalarında hastalığın klinik gidişatını değiştirebileceğini gösteren ilk çalışmadır.

Çalışma, 16 Kasım'da Amerikan Kalp Derneđi (AHA) 2024 Bilimsel Oturumları'nda SUMMIT sonuçları sunuldu. Çalışmanın sonuçları eş zamanlı olarak New England Journal of Medicine dergisinde çevrimiçi olarak yayımlandı (yayının özeti aşağıda sunulmuştur).

- **Tirzepatide, ABD'de tip 2 diyabetin tedavisi ve aşırı kilolu veya obez kişilerde kilo yönetimi için onaylanmış olup, daha önceki çalışmalarda ilaçla %12-21 oranında kilo kaybı sağlandığı gösterilmiştir.**

Ancak, GLP-1 agonist ilaçlarına erişimde, maliyetleri nedeniyle önemli sorunlar bulunmaktadır ve kalp yetmezliği sonuçlarında fayda gösteren bu verilerin bu durumu bir nebze olsun düzeltebileceği umulmaktadır.

KYkEF, Obezite ve SGLT-1 Antogonistleri

kalp yetmezliği yaygınlığının artmaya devam ettiği ve kalp yetmezliği olan hastaların çoğunun düşük ejeksiyon fraksiyonunlu olmaktan ziyade korunmuş olduğu düşünülmesine

rağmen KYkEF için günümüzde birkaç tedavi seçeneği mevcuttur. HFpEF'li hastalar obezite, diyabet ve hipertansiyonun artması nedeniyle çok yaygın hale geldi."

Obezite KYkEF'ye yol açan bilinen önemli bir faktör olduğu, bazı çalışmalarda KYkEF'li hastaların yüzde 80'inden fazlasının aşırı kilolu veya obez olduğu belirtildi.

Başka bir GLP-1 agonisti olan Semaglutid — ‘*STEP KYkEF*’ ve ‘*STEP HFpEF Diyabet*’ — KYkEF ve obezitesi olan hastaları kaydetti ve her ikisinde de yaşam kalitesi, fiziksel kısıtlamalar ve kilo kaybında düzelmeler görüldü, ancak bu bulgular önemli klinik sonuçlarda bir azalma için güçlendirilmediler.

Bu iki çalışmadan elde edilen verilerle birlikte iki başka semaglutid çalışmasından KYkEF'li hastalarla yapılan birleştirilmiş analizi: ***kalp yetmezliğinin kötüleşmesi veya kardiyovasküler ölüm riskinde %31'lik bir azalma olduğunu*** gösterdi. "Ancak bu birleştirilmiş analizin dikkatle sorgulanması gerekiyor, çünkü bu çalışmalar öncelikle klinik sonuçlara bakmak için güçlendirilmedi. Bu bulgular, obezitede KYkEF'deki klinik sonuçları değerlendirmek üzere güçlendirilmiş ilk çalışma olduğundan SUMMIT'in bilgi tabanını gerçekten genişletmiştir ***ve klinik çıkarımlar, bu ilaçların obezite ve KYkEF farmakolojik tedavisinde merkezi bir rol oynadığıdır.***

The SUMMIT Trial

- SUMMIT çalışması için, kalp yetmezliği ve ***ejeksiyon fraksiyonu en az %50*** olan, ayrıca ***vücut kitle indeksi (VKİ) en az 30 kg/m²*** olarak tanımlanan obeziteye sahip 731 hasta, haftada bir kez 15 mg'a kadar deri altı tirzepatid veya en az 52 hafta boyunca plasebo almak üzere randomize edildi. Ortalama takip süresi 104 haftaydı.
- İki primer son nokta: Kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm veya kötüleşen kalp yetmezliği olayı ile Kansas City Kardiyomiyopati Anketi klinik özet puanında (KCCQ-CSS [*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire clinical summary score*]); puanlar 0 ile 100 arasında değişmektedir, ve daha yüksek puanlar daha iyi yaşam kalitesini göstermektedir) başlangıç seviyesinden 52 haftaya kadar olan değişimin bir bileşimiydi.

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">- <i>Sonuçlar:</i> tirzepatid grubunda %9,9 oranında kardiyovasküler nedenlerden kaynaklanan ölüm veya kalp yetmezliği olayının kötüleştiğini, plasebo grubunda ise bu oranın %15,3 olduğunu gösterdi (tehlike oranı [HR], 0,62; %95 GA, 0,41 - 0,95; P = .026).- <i>Fayda, tirzepatid ve plasebo gruplarında sırasıyla %8,0 ve %14,2 oranında görülen kötüleşen kalp yetmezliği olaylarının azalmasıyla sağlandı</i> (HR, 0,54; %95 GA, 0,34 - 0,85). |
|---|

Kardiyovasküler nedenlerden ölüm sırasıyla sekiz hastada (%2,2) ve beş hastada (%1,4) meydana geldi (HR, 1,58; %95 GA, 0,52 - 4,83). Yazarlar bu sayıların anlamlı olmak için çok küçük olduğunu ve tirzepatid grubundaki artışı şansa bağladığını söyledi.

- İkinci primer son nokta, tirzepatid grubunda ***KCCQ-CSS skorunda*** 19,5'lik ortalama bir iyileşme gösterdi, plasebo grubunda ise 12,7'ydi, bu da 6,9 puanlık bir farktı ve bu "çok önemli bir fark, istatistiksel olarak oldukça anlamlı" olarak tanımlandı.

- Sekonder son noktalar, tirzepatid ile **6 dakikalık yürüme mesafesinde** 18 metrelik bir iyileşme, vücut ağırlığında %12'lik bir azalma ve C-reaktif proteinde (sistemik inflamasyonun bir ölçüsü) "en dikkat çekici" %34,9'luk bir azalma gösterdi; bunların hepsi istatistiksel olarak oldukça anlamlı bulgularıdır.
- **Tirzepatid ile elde edilen fayda tüm ana alt gruplarda tutarlıydı.** Çalışma ilacının kesilmesine yol açan olumsuz olaylar (çoğunlukla gastrointestinal) tirzepatid grubunun %6,3'ünde ve plasebo grubunun %1,4'ünde meydana geldi.

T - edavinin Maliyeti Büyük Bir Sorun

Pratik uygulamada karşılaşılan en büyük zorluk, sonuçların uygulanması ve GLP-1 agonist ilaçlarının kullanımının genişletilmesiydi Bu ilaçlarla ilgili bir diğer sorun ise yüksek kesilme oranlarıdır: Bu ilaçlardan biriyle tedaviye başlayan hastaların yaklaşık %10'u 6 hafta içinde bırakıyor ve %50'ye varan kısmı 1 yıl içinde bırakıyor. Bu ilaçları bıraktıktan sonra kilo alımının gerçekleştiğini ve faydaların çoğunun muhtemelen tersine döneceği biliniyor.

SGLP-1 Antagonistlerin klinik hedefi- Kızgın “Yağ Hücreleri”nin Obeziteye Bağlı Hastalığı KYkEF

Faydaların ardındaki mekanizmayı t’artışırken, obezitenin KYkEF'nin ana itici güçlerinden biri olduğuna dikkat çekildi

Amerika Birleşik Devletleri ve gelişmiş batı toplumları ve dünya çapında bir obezite salgını var ve obezitedeki en ciddi ve en yaygın kardiyovasküler komplikasyon KYkEF'dir.

Sürecin visceral adipozite tarafından yönlendirildiği açıklandı:

- "Vücudun başlıca organlarının etrafında, özellikle kalbin etrafında yağ vardır. Genişlediğinde, biyolojisini değiştirir ve sistemik olarak ve kalp içinde sıvı tutulmasına ve inflamasyona neden olan molekülleri salgılamaya başlar, bu da fibroze ve KYkEF'ye neden olur.
- Bunlar obezite ilgili çok öfkeli hücreler (*obesity-related disease of angry adipocytes*). Tam ölçekli endokrin isyanı içindeler. GLP-1 agonist ilaçları bu inflamatuvar yanıtı azaltmak için çalışıyor ve bu çalışmada inflamasyondaki azalma belirgindir.

tirzepatidin hem GIP (*glucose-dependent insulinotropic polypeptide*) agonisti hem de GLP-1 agonisti olarak ikili etkisinin daha fazla anti-inflamatuvar etkiye sahip olup olmayacağı bilinmiyor. "Laboratuvar çalışmalarından bunun böyle olabileceğine dair öneriler var, ancak bunun klinik ortama nasıl yansıdığı gerçekten bilinmiyor. Bu ilaçların (tirzepatid ve semaglutid) anlamlı bir şekilde farklı olup olmadığı da gerçekten bilinmiyor.

"Önceki çalışmalar GLP-1 ilaçlarının yaşam kalitesini düzeltebileceğini gösterdi, ancak şimdi de tirzepatidin majör kalp yetmezliği sonuçlarını iyileştirebileceğine dair kanıtları var. Burada tirzepatidin kardiyovasküler faydalarını ve KYKEF ve obezite hastaları için anlamlı tedavinin mevcudiyetini destekleyen önemli dersler var. Ancak bu ilaçların pahalı olduğu kabul edilmeli. Gerçek zorluk, bunlardan faydalanabilecek herkesin eşit erişimini sağlamaya çalışmak olacaktır.

Tirzepatide for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity

Authors: Milton Packer, M.D. ____, Michael R. Zile, M.D., Christopher M. Kramer, M.D., Seth J. Baum, M.D., Sheldon E. Litwin, M.D., Venu Menon, M.D., Junbo Ge, M.D., +6, for *the SUMMIT Trial Study Group*

Published November 16, 2024

DOI: 10.1056/NEJMoa2410027

Copyright © 2024

Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonu ve Obezite ile Kalp Yetmezliği İçin Tirzepatide

Özet

Arka plan- Obezite, korunan ejeksiyon fraksiyonu ile kalp yetmezliği riskini artırır. Glukoz bağımlı insülinotropik polipeptit ve glukagon benzeri peptit-1 reseptörlerinin uzun etkili bir agonisti olan Tirzepatid, önemli kilo kaybına neden olur, ancak kardiyovasküler sonuçlar üzerindeki etkilerine ilişkin veriler eksiktir.

Metodlar- Bu uluslararası, çift kör, randomize, plasebo kontrollü çalışmada, kalp yetmezliği olan, ejeksiyon fraksiyonu en az %50 ve vücut kitle indeksi (kilogram cinsinden ağırlığın, metre cinsinden boyun karesine bölünmesi) en az 30 olan 731 hastayı, en az 52 hafta boyunca tirzepatid (haftada bir kez 15 mg'a kadar deri altı) veya plasebo almaya 1:1 oranında rastgele atadık. İki birincil son nokta, kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm veya kötüleşen kalp yetmezliği olayının (ilk olaya kadar geçen süre analizinde değerlendirilmiştir) bir bileşimi ve Kansas City Kardiyomiyopati Anketi klinik özet puanında (KCCQ-CSS; puanlar 0 ile 100 arasında değişmektedir ve daha yüksek puanlar daha iyi yaşam kalitesini göstermektedir) başlangıç seviyesinden 52 haftaya kadar olan değişimdi.

Bulgular- Toplam 364 hasta tirzepatid grubuna, 367 hasta ise plasebo grubuna atandı; ortanca takip süresi 104 haftaydı. Kardiyovasküler nedenlerden veya kötüleşen kalp yetmezliği olayından kaynaklanan ölüm kararı tirzepatid grubunda 36 hastada (%9,9) ve plasebo grubunda 56 hastada (%15,3) meydana geldi (tehlike oranı, 0,62; %95 güven aralığı [GA], 0,41 ila 0,95; P=0,026). Tirzepatid grubunda 29 hastada (%8,0) ve plasebo grubunda 52 hastada (%14,2) kalp yetmezliği kötüleşmesi meydana geldi (tehlike oranı 0,54; %95 GA, 0,34-0,85) ve kardiyovasküler nedenlerden dolayı yargılanmış ölüm sırasıyla 8 hastada (%2,2) ve 5 hastada (%1,4) meydana geldi (tehlike oranı 1,58; %95 GA, 0,52-4,83). 52. haftada, KCCQ-CSS'deki ortalama ($\pm$ SD) değişim tirzepatid grubunda $19,5 \pm 1,2$ iken plasebo grubunda $12,7 \pm 1,3$ idi (gruplar arası fark, 6,9; %95 GA, 3,3 ila 10,6; P<0,001). Tirzepatid grubunda 23 hastada (%6,3) ve plasebo grubunda 5 hastada (%1,4) deneme ilacının kesilmesine yol açan advers olaylar (çoğunlukla gastrointestinal) meydana geldi.

Sonuçlar- Tirzepatid tedavisi, plaseboya kıyasla kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm veya kalp yetmezliğinin kötüleşmesi riskinin daha düşük olmasına ve ejeksiyon fraksiyonu korunmuş kalp yetmezliği ve obezite hastalarında sağlık durumunun iyileşmesine yol açtı.