

SELECT TRIAL

Semaglutide, KVH, Aşırı Kilo/Obezite ve Bozulmuş Böbrek Fonksiyonu Olan Katılımcılarda MACE, Ölümü Azaltır

SELECT çalışmasının alt grup analizinde Semaglutide'in Aşırı Kilolu veya Obez Kişilerde Kardiyovasküler Sonuçlar Üzerindeki Etkisi semaglutide'in böbrek fonksiyon bozukluğu olan veya olmayan aşırı kilolu/obezite ve kardiyovasküler hastalığı (KVH) olan yetişkinlerde ölüm de dahil olmak üzere majör kardiyak olayları önlediğini göstermektedir.

Semaglutid ile tedavi edilen böbrek fonksiyonu bozuk katılımcılarda majör olumsuz kardiyovasküler olaylarda (MACE) %31 oranında azalma ve MACE veya herhangi bir nedene bağlı ölüm riskinde %33 oranında azalma görüldü. Bu bulguların klinik pratiğe önemli klinik etkileri vardır.

Avrupa Diyabet Çalışmaları Derneği'nin (EASD [European Association for the Study of Diabetes]) 2024 Yıllık Toplantısı'nın sonuçları sunuldu.

Düşük eGFR'nin [tahmini glomerüler filtrasyon hızı] ve albüminürinin MACE için risk faktörleri olduğunu ve böbrek fonksiyonu bozuk olan kişilerde KVH riskinin arttığı biliniyor.

SELECT Çalışması Önceden Belirlenmiş Analiz

Genel SELECT çalışmasının sonuçlarında, aşırı kilolu/obeziteli, KVH'li ancak diyabeti olmayan, 3 yıl veya daha uzun süre semaglutid ile tedavi edilen kişilerde plaseboya kıyasla MACE veya KVH'den kaynaklanan ölüm riski %20 oranında azaldı. Çalışma katılımcıları ayrıca vücut ağırlıklarının ortalama %9,4'ünü kaybetti.

- SELECT, 41 ülkede vücut kitle indeksi (VKİ) 27 kg/m² veya daha yüksek (ortalama VKİ, 33 kg/m²) ve KVH geçmişi olan 17.604 yetişkini kaydetti. Katılımcılar haftada bir semaglutid (2,4 mg, n = 8803) veya plasebo (n = 8801) aldı. Medyan takip süresi 3,5 yıldır
 - Toplam SELECT katılımcı popülasyonunda, semaglutid alan katılımcıların %11,1'inin **eGFR**'si < 60 mL/dak/1,73 m² iken, plasebo alan katılımcıların %10,7'si vardı. Geri kalanların eGFR'si ≥ 60 mL/dak/1,73 m² idi.
 - Albüminüri açısından semaglutid alan hastaların %12'sinin **idrar albümin-kreatinin oranı** (UACR) 30 ila < 300 mg/g arasındaydı ve plasebo alan hastaların %11'inin UACR'si 30 ila < 300 mg/g arasındaydı.
 - **MACE** (kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü veya ölümcül olmayan inmenin bileşimi) primer sonlanım noktasını oluşturdu ve kombine MACE ve herhangi bir nedene bağlı ölüm üzerindeki tedavi etkisi de bir sonlanım noktasıydı. Herhangi bir nedenden kaynaklanan ölüm konusuna bakıldı, böbrek fonksiyonu azalmış bu popülasyonda her zaman başka nedenlerden kaynaklanan ölüm riski de vardı.

Kardiyovasküler Faydalar Korundu

- Normal böbrek fonksiyonuna sahip ($\geq$ eGFR 60 mL/dak/1,73 m²) semaglutid alan katılımcılar, plaseboya kıyasla **MACE'de %18 azalma** yaşadılar (%6,0'a karşı %7,3; HR, 0,82; %95 CI, 0,72 - 0,92).
- Semaglutid ayrıca bu hastalarda plaseboya kıyasla **MACE ve herhangi bir nedene bağlı ölümden %18 azalma** ile ilişkilendirildi (%7,5'e karşı %9,0; HR, 0,82; %95 CI, 0,74 - 0,92)

Karşılaştırma yapmak gerekirse, böbrek fonksiyonu bozuk olan katılımcılarda (eGFR <60 mL/dak/1,73 m²) semaglutid, plaseboya kıyasla semaglutid ile MACE'de %31'lik bir azalma (9,7% - %13,5; HR, 0,69; %95 GA, 0,52 - 0,90) ve MACE ve herhangi bir nedene bağlı ölüm riskinde %33'lük bir azalma (12,6% - %17,9; HR, 0,67; %95 GA, 0,53 - 0,84) ile ilişkilendirilmiştir.

- MACE üzerindeki etki ve MACE ve herhangi bir nedene bağlı ölüm üzerindeki etki, *başlangıçta eGFR'si düşük olanlarda, düşük olmayanlar kadar en azından aynı derecede iyiydi. En azından aynı etkinliğin görülmesi çok güven vericiydi.*
- Ayrıca semaglutidin, hem normal albüminli hem de başlangıçta albüminüri olan kişilerde MACE'de %20 oranında azalma ile ilişkili olduğunu bildirdi.
- **İdrar albümin-kreatinin oranı (UACR) < 30 mg/g** olan katılımcıların semaglutid ile %5,9 ve plasebo ile %7,3'lük bir MACE olay oranı vardı (HR, 0,80; %95 GA, 0,70 - 0,90), UACR $\geq$ 30 mg/g olanların ise MACE olay oranı %9,9'a karşı %12,3'tü (HR, 0,80; %95 GA, 0,62 - 1,02). Benzer bir örüntü MACE ve herhangi bir nedene bağlı ölüm için de bulundu.
- SELECT'te eGFR ve/veya albüminüri düzeyi düşük olan katılımcılarda ek güvenlik endişesi saptanmadı.
- Bu Sonuçlara göre semaglutidin böbrek fonksiyonu bozuk olan kişilerde çok etkili bir şekilde çalıştığı çok ikna edici bir şekilde etki gösterdiği düşünülüyor.

Ancak, böbrek fonksiyonu bozuk olan kişilerdeki belirgin artan etki boyutunun takdir edilmesinin daha zor olduğu da bulundu. Bu, **HbA1c** üzerindeki etkilere biraz benziyor: **başlangıç değeri ne kadar yüksekse, düşüş o kadar büyük oluyor. Gerçekten önemli olan, [bozukluğu] olmayan kişilere kıyasla KVH riskindeki gerçek iyileşmedir.** Eğer sadece rölatif olarak daha iyiye, belki de o kadar önemli değildir.

veriler cesaret verici. "Bugünlerde birçok kişi böbrek fonksiyonu ile KVH arasındaki bağlantıdan bahsediyor ve bu çalışma, **birini iyileştirmenin diğerini de iyileştirdiğini destekliyor**

Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes

A. Michael Lincoff, M.D. <https://orcid.org/0000-0001-8175-2121>, Kirstine Brown-Frandsen, M.D., Helen M. Colhoun, M.D., John Deanfield, M.D., Scott S. Emerson, M.D., Ph.D., Sille Esbjerg, M.Sc., Søren Hardt-Lindberg, M.D., Ph.D., +9, for the SELECT Trial Investigators*

Semaglutid ve Diyabetsiz Obezitede Kardiyovasküler Sonuçlar

Özet

Arka plan- Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonisti olan semaglutidin, diyabetli hastalarda olumsuz kardiyovasküler olay riskini azalttığı gösterilmiştir. Semaglutidin diyabet yokluğunda aşırı kilo ve obezite ile ilişkili kardiyovasküler riski azaltıp azaltamayacağı bilinmemektedir.

Metodlar- Çok merkezli, çift kör, randomize, plasebo kontrollü, olay odaklı üstünlük denemesinde, önceden kardiyovasküler hastalığı olan ve vücut kitle indeksi (kilogram cinsinden ağırlığın metre cinsinden boyun karesine bölünmesi) 27 veya daha fazla olan ancak diyabet öyküsü olmayan 45 yaş ve üzeri hastaları kaydedildi.

Hastalar, haftada bir kez 2,4 mg dozunda subkutan semaglutid veya plasebo almak üzere 1:1 oranında rastgele atandı.

- Primer kardiyovasküler son nokta, ilk olaya kadar geçen zaman analizinde kardiyovasküler nedenlerden kaynaklanan ölüm, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü veya ölümcül olmayan inmenin bir bileşimiydi. Güvenlik de değerlendirildi.

Bulgular- Toplam 17.604 hasta kaydedildi; 8803'ü semaglutid ve 8801'i plasebo almaya atandı. Semaglutid veya plaseboya maruz kalmanın ortalama ($\pm$ SD) süresi 34,2 $\pm$ 13,7 ay ve ortalama takip süresi 39,8 $\pm$ 9,4 ay idi.

- Semaglutid grubundaki 8803 hastanın 569'unda (%6,5) ve plasebo grubundaki 8801 hastanın 701'inde (%8,0) birincil kardiyovasküler son nokta olayı meydana geldi (tehlike oranı, 0,80; %95 güven aralığı, 0,72 ila 0,90; $P<0,001$).

- Çalışma ürününün kalıcı olarak kesilmesine yol açan advers olaylar semaglutid grubundaki 1461 hastada (%16,6) ve plasebo grubundaki 718 hastada (%8,2) meydana geldi ($P<0,001$).

Sonuçlar- Önceden kardiyovasküler hastalığı olan ve aşırı kilolu veya obez ancak diyabeti olmayan hastalarda, 2,4 mg dozunda haftalık subkutan semaglutid, ortalama 39,8 aylık takipte kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü veya ölümcül olmayan felç insidansını azaltmada plasebodan üstündü.