

RISULTATI DELLO STUDIO CARDIO- VASCOLARE DI EFPEGLENATIDE

Premesse

Gli agonisti del recettore del GLP-1 (GLP-1 RA) sono usati nella cura dei pazienti affetti da diabete mellito tipo 2 (DM2); quattro tra queste molecole (albiglutide, dulaglutide, liraglutide, semaglutide) hanno dimostrato di ridurre il rischio di eventi cardio-vascolari (CV) avversi tra i pazienti affetti da DM2.

Efpeglenatide è un GLP-1 RA simile a exendina, a **somministrazione sottocutanea settimanale**.

Lo studio AMPLITUDE-O (1)

Obiettivo: indagare gli effetti di efpeglenatide sugli esiti CV e renali dei pazienti affetti da DM2.

Criteri di inclusione: pazienti con DM2 e patologia CV o renale (definita come velocità di filtrazione glomerulare – GFR – di 25-59.9 mL/min/1.73 m²) più almeno un altro fattore di rischio CV.

Disegno: i partecipanti sono stati randomizzati con rapporto 1: 1: 1 a ricevere efpeglenatide alla dose di 4 o 6 mg/settimana oppure *placebo*.

End-point primario: primo evento CV avverso maggiore (MACE, un composto di infarto miocardico non fatale, ictus non fatale o morte per cause CV o indeterminate).

End-point secondario: rivascolarizzazione coronarica o ricovero per angina instabile e *outcome* composito renale (incidenza di macroalbuminuria + aumento > 30% del rapporto albumina/creatinina, riduzione > 40% di eGFR per più di 30 giorni, terapia dialitica per > 3 mesi o eGFR < 15 mL/min/1.73 m² per oltre 1 mese).

Pazienti: sono stati arruolati un totale di **4076 partecipanti**, in 344 centri in 28 paesi diversi, 2717 assegnati a efpeglenatide e 1359 a *placebo*.

Follow-up: mediano di **1.81 anni**.

Risultati:

- **MACE:** si è verificato un evento in 189 pazienti assegnati a efpeglenatide (7.0%, 3.9 eventi/100 anni-persona) vs uno in 125 assegnati a *placebo* (9.2%, 5.3 eventi/100 anni-persona); rapporto di rischio (RR) 0.73, IC95% 0.58-0.92 (P < 0.001 per la non inferiorità, P = 0.007 per la superiorità);
- **outcome renale composito:** si è verificato in 353 partecipanti assegnati a efpeglenatide e in 250 assegnati a *placebo*, 13.0% vs 18.4%, RR 0.68 (IC95% 0.57-0.79, P < 0.001);
- **effetti collaterali:** più comuni sono stati diarrea, costipazione, nausea, vomito o gonfiore, verificatisi più frequentemente con efpeglenatide che con *placebo*; non ci sono state evidenze di eventi avversi retinici, pancreatici o tiroidei.

Conclusioni

In questo studio, che ha coinvolto diabetici con una storia di patologia CV o renale più almeno un altro fattore di rischio CV, il rischio di eventi CV era inferiore tra coloro che hanno ricevuto la terapia con efpeglenatide alla dose di 4 o 6 mg/settimana rispetto a chi ha ricevuto *placebo*. Nel dettaglio, al termine del *follow-up* è stata riportata una **riduzione del rischio di MACE del 27%** e una **riduzione di insorgenza dell'esito renale del 32%**. Questo risultato è stato ottenuto indipendentemente dall'uso al basale di SGLT-2 inibitori o metformina e indipendentemente dal GFR basale.

I risultati sicuramente riflettono i benefici del farmaco su profilo glicemico, pressorio, lipidico e riduzione ponderale. Gli effetti benefici renali suggeriscono inoltre possibili effetti protettivi a livello endoteliale e micro-vascolare (effetti anti-infiammatori e anti-aterosclerotici).

Efpeglenatide rappresenterà pertanto una nuova efficace arma nella cura del DM2.

Bibliografia

1. Gerstein HC, Sattar N, Rosenstock J, et al; AMPLITUDE-O Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with efpeglenatide in type 2 diabetes. N Engl J Med [2021, 385: 896-907](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2108000).

