

Ruolo di Exenatide LAR nella gestione del paziente con diabete mellito tipo 2

Riccardo Candido¹
 Maria Antonietta Pellegrini²
 Giuseppe Felace³
 Patrizia Li Volsi⁴
 Paola Gelisio⁵
 Claudio Taboga⁶
 Laura Tonutti²
 Carla Tortul⁷
 Roberta Assaloni⁷
 Barbara Brunato⁷
 Carmela Vinci⁸

¹ S.S. Centro Diabetologico Distretto 3, A.A.S. 1
 Triestina, Trieste

² S.O.C. di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo,
 AOU di Udine, Udine

³ Diabetologia e Malattie Metaboliche, Presidio
 Ospedaliero di Spilimbergo, A.A.S. 5 Friuli Occidentale,
 Pordenone

⁴ S.S.D. Diabetologia, AO di Pordenone, A.A.S. 5 Friuli
 Occidentale, Pordenone

⁵ U.O. Semplice di Diabetologia, ULSS 12 Veneziana,
 Venezia

⁶ Ambulatori Diabetologici, A.A.S. 3 Alto Friuli-Collinare-
 Medio Friuli

⁷ S.O.S. di Diabetologia, A.A.S. 2 Bassa Friuliana-
 Isontina, Monfalcone, Gorizia

⁸ UOSD Diabetologia, ULSS 10, S. Donà di Piave,
 Venezia

Parole chiave

Diabete tipo 2
 GLP-1 agonisti
 Exenatide LAR

Indirizzo per la corrispondenza

RICCARDO CANDIDO
 riccardocandido@yahoo.it

Introduzione

Nel corso degli ultimi anni sono stati inseriti nell'armamentario farmacologico per il paziente con diabete mellito tipo 2 (DMT2) nuove classi di farmaci e tra queste quelle che agiscono sul sistema delle incretine risultano essere di particolare interesse non solo per la loro efficacia in termini di riduzione dell'emoglobina glicata (HbA_{1c}), ma anche per i loro effetti sul peso corporeo, sulla pressione arteriosa e sull'assetto lipidico, che rendono questi farmaci potenzialmente utili per ottenere un effetto benefico sul rischio cardiovascolare globale associato al DMT2. Due sono le classi di farmaci, attualmente in uso, che agiscono sul sistema delle incretine: la prima coinvolge l'uso di peptidi sintetici con effetti glucoregolatori simili a quelli del GLP-1 endogeno (agonisti del recettore del GLP-1); la seconda utilizza gli inibitori della dipeptidil-peptidasi (DPP)-4, piccole molecole che inibiscono l'attività proteolitica dell'enzima DPP-4 e incrementano le concentrazioni endogene di GLP-1¹. Tra queste due classi, gli agonisti del recettore del GLP-1 sono quelli che nei diversi studi hanno dimostrato maggior efficacia sia sul controllo glicemico, sia sulle altre anomalie metaboliche e cardiovascolari associate al DMT2².

Oggi è possibile riconoscere due gruppi di agonisti del recettore del GLP-1: gli "short-acting" (exenatide BID, lixisenatide) oppure i "long-acting" (liraglutide, exenatide LAR, dulaglutide, albiglutide)². Il profilo farmacocinetico di questi farmaci e la stabilità di concentrazione sono legati essenzialmente all'emivita e quindi alla modalità di somministrazione, che per le diverse molecole oscilla tra due iniezioni al giorno a un'iniezione una volta a settimana. Andamenti sinusoidali della concentrazione sono maggiormente garantiti dai GLP-1RA short-acting, mentre sono i long-acting a mantenere nei diversi giorni una concentrazione ematica costantemente più elevata. Le diverse molecole sono state confrontate in termini di glicemia a digiuno, glicemia post-prandiale, HbA_{1c}, riduzione del peso corporeo e tollerabilità in studi di confronto testa a testa³⁻⁸. In generale, le molecole long-acting si sono rivelate sistematicamente più efficaci di quelle short-acting, evidenziando riduzioni dell'HbA_{1c} e della glicemia a digiuno maggiori^{2,9}. Viceversa, nei diversi studi, si è osservato un leggero vantaggio delle molecole short-acting sul controllo della glicemia post-prandiale^{2,9}. Guardando alle evidenze emerse dai trial clinici, quello che è in sostanza un miglior profilo di efficacia dei long-acting si accompagna, tuttavia a un maggior numero di effetti collaterali e a una minore tollerabilità⁹. La percentuale di pazienti che hanno riferito nausea, l'effetto collaterale più comune con questi farmaci, a seguito del trattamento è

tendenzialmente maggiore nei gruppi trattati con i long-acting. In ogni caso, questo effetto si manifesta solo nelle prime settimane di trattamento ed è causa di sospensione della terapia in un numero molto limitato di casi. Per la natura stessa degli studi di registrazione, gli accurati criteri di selezione, le caratteristiche dei pazienti arruolati e la modalità di conduzione degli studi stessi si possono determinare delle differenze rispetto a quanto poi osservato nella pratica clinica. Questo è uno degli aspetti che, a volte, determina la mancata risposta clinica di alcuni pazienti quanto vengono posti in trattamento con questa classe di farmaci. Ancora pochi sono gli studi che abbiamo valutato l'efficacia e la tollerabilità di exenatide LAR nella pratica clinica e le caratteristiche cliniche che possono predire la risposta al farmaco sulla base di dati della real-life.

Sulla base di queste premesse, scopo di questo studio è stato, pertanto, quello di:

1. analizzare l'efficacia del trattamento, a breve termine (3-6 mesi), con exenatide LAR, sui parametri glicemici, sul peso e sulla pressione arteriosa;
2. valutare la tolleranza al farmaco e il rischio ipoglicemico;
3. valutare retrospettivamente le caratteristiche cliniche dei pazienti posti in trattamento con tale farmaco e le terapie ipoglicemicizzanti di associazione al fine di identificare eventuali parametri predittori di fallimento al trattamento;

L'analisi è stata effettuata partendo da una popolazione ambulatoriale di pazienti affetti da DMT2 afferenti ad alcune Strutture di Diabetologia del Friuli Venezia Giulia e del Veneto.

Materiali e metodi

Si tratta di uno studio osservazionale retrospettivo, della durata massima di 6 mesi, effettuato su tutti i soggetti adulti affetti da DMT2, afferenti ad alcune Strutture di Diabetologia del Friuli Ve-

nezia Giulia e del Veneto, che soddisfacevano i criteri di utilizzo del trattamento con l'agonista recettoriale del GLP-1, exenatide LAR, secondo gli Standard Italiani per la cura del diabete mellito¹⁰.

I soggetti arruolati sono stati tutti quelli posti in terapia con exenatide LAR, in associazione alla pre-esistente terapia con ipoglicemicizzanti orali, nel periodo compreso tra marzo 2014 (periodo in cui si è reso disponibile il farmaco in Italia) e dicembre 2014.

Sono stati esclusi dall'analisi i soggetti con diabete mellito di tipo 1, anamnesi positiva per pancreatite acuta o cronica e insufficienza renale (GFR < 60 mL/min/1,73 mq).

I parametri analizzati sono stati: età, sesso, anni di malattia, peso, BMI, HbA_{1c}, glicemia a digiuno, glicemia post-prandiale, pressione arteriosa sistolica e diastolica. Le visite di follow-up sono state eseguite a 3 e 6 mesi dall'inizio del trattamento con exenatide LAR.

La terapia con exenatide LAR è stata impostata, seguendo le indicazioni AIFA sull'uso del farmaco, alla dose di 2 mg/settimana sottocute, in combinazione con la precedente terapia ipoglicemicizzante, considerando la possibilità di ridurne la posologia in caso di aumentato rischio di ipoglicemia.

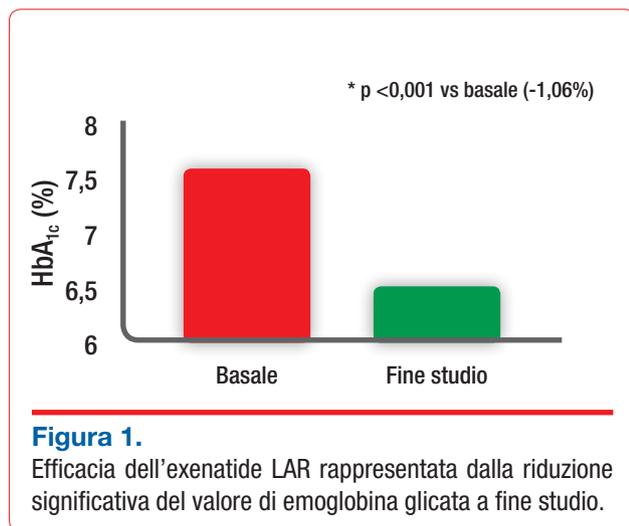
Considerato che l'osservazione era in itinere, non tutti i pazienti inclusi nello studio hanno completato l'osservazione finale a 6 mesi a causa del diverso tempo di inizio di assunzione della terapia. Del totale degli 89 pazienti, 25 sono arrivati al controllo di 6 mesi.

I dati raccolti sono stati registrati su foglio di calcolo Excel di Windows 7. Per ogni variabile continua esaminata si sono calcolati gli indici riassuntivi: media \pm deviazione standard per le variabili con distribuzione normale, mediana e range interquartile per variabili con distribuzione non gaussiana. La normalità delle distribuzioni delle variabili è stata verificata con il test di

Tabella I. Principali caratteristiche cliniche e parametri di laboratorio della popolazione studiata al basale.

Parametri	Totale 89 paz.	Maschi 44 paz. (49,4%)	Femmine 45 paz. (50,6%)
Età (anni)	61 \pm 7	60 \pm 9	62 \pm 8
Peso (kg)	101,2 \pm 17,4	105,7 \pm 16,7	97,3 \pm 17,2
BMI (kg/m ²)	36,0 \pm 5,9	34,9 \pm 5,4	37,0 \pm 6,3†
Glicemia a digiuno (mg/dl)	165 \pm 43	165 \pm 42	165 \pm 44
Glicemia post-prandiale (mg/dl)	185 \pm 44	182 \pm 46	188 \pm 44†
HbA _{1c} (%)	7,72 \pm 0,85	7,9 \pm 0,9*	7,5 \pm 0,8
Durata del diabete (anni)	9,7 \pm 6,5	9,6 \pm 5,5	9,7 \pm 7,4
Durata del follow-up (mesi)	3,2 \pm 2,0	3,1 \pm 2,1	3,3 \pm 1,9
Pressione arteriosa sistolica (mmHg)	138 \pm 14	137 \pm 13	138 \pm 15
Pressione arteriosa diastolica (mmHg)	79 \pm 8	78 \pm 7	78 \pm 9

I dati sono espressi come media \pm DS. * p < 0,01 vs femmine. † p < 0,01 vs maschi.



Shapiro-Wilk. Le differenze al basale per ogni variabile continua, sono state valutate con il test di Mann-Withney nel caso di variabili non parametriche o con il test t-Student nel caso di variabili gaussiane. Il livello di significatività è stato fissato per un valore del p-value < 0,05.

Risultati

La popolazione individuata era costituita da 89 soggetti, 45 F (50,6%) e 44 M (49,45), con età anagrafica media di 61 ± 7 anni (range 41-78 anni) e un'età media di malattia di $9,68 \pm 6,52$ anni (range 1-38 anni). Le caratteristiche generali della popolazione al basale sono indicate in Tabella I.

Per tali caratteristiche generali non si sono osservate differenze significative tra maschi e femmine, a parte un valore di HbA_{1c} maggiore nei maschi e un valore di BMI e di glicemia post-prandiale superiori nelle femmine.

Il trattamento con exenatide LAR ha comportato, rispetto al valore basale, una riduzione significativa ($p < 0,01$) del valore medio dell'HbA_{1c} (-1,06%), della glicemia a digiuno (-24 mg/dl) e

di quella post-prandiale (-39 mg/dl) (Fig. 1, Tab. II). Parallelamente al miglioramento del controllo glicemico si è osservata anche una riduzione significativa del peso corporeo, del BMI e della pressione arteriosa sistolica ($p < 0,01$ per tutti i parametri). Mentre non si sono osservate differenze per quanto riguarda la pressione arteriosa diastolica (Tab. II).

L'analisi dei diversi trattamenti associati all'exenatide LAR ha dimostrato che il farmaco era utilizzato nel 58% dei casi in combinazione con sola metformina, nel 29% in triplice associazione con metformina e sulfaniluree, nel 7% con sola sulfanilurea e nel 5% in combinazione con metformina e pioglitazone.

Durante l'osservazione solo 9 degli 89 soggetti non hanno completato il follow-up a 6 mesi: 3 per fallimento farmacologico della exenatide LAR (mancata riduzione dell'emoglobina glicata), 5 per intolleranza (nausea, diarrea e vomito) e 1 per reazione nel sito di iniezione.

Il trattamento con exenatide LAR era associato globalmente a un basso rischio di ipoglicemie (3,4% dei pazienti), che erano a carico esclusivamente dei pazienti che associavano, al GLP-1 agonista, una sulfanilurea.

Infine, la valutazione per sottogruppi dell'efficacia del trattamento, espressa in termini di riduzione di HbA_{1c}, evidenziava come il farmaco fosse tanto più efficace quanto minore era la durata di malattia e questo indipendentemente dal valore di HbA_{1c} al basale (Tab. III). In aggiunta, l'associazione di exenatide LAR con una sulfanilurea era associato a una minor efficacia del farmaco e a una maggior probabilità di andare incontro a un fallimento terapeutico.

Discussione

La terapia con exenatide LAR conferma, nella real life, i dati di efficacia sia in termini di controllo glicemico sia di effetti sul peso corporeo e sul BMI, riportati in letteratura³⁷. La nostra osservazione evidenzia come tale effetto si verifica già nel breve termine (entro 6 mesi dall'inizio del trattamento) e che il trattamento è in grado di ridurre in maniera significativa sia la glicemia a digiuno sia quella post-prandiale. Nella pratica clinica dei

Tabella II. Andamento dei principali parametri in studio al basale e a fine studio.

Parametri	Basale	Fine studio	Differenza
Glicemia a digiuno (mg/dl)	165 ± 43	141 ± 26*	-24
Glicemia post-prandiale (mg/dl)	185 ± 44	146 ± 22*	-29
Peso (kg)	101,2 ± 17,4	97,2 ± 14,8*	-4
BMI (kg/m ²)	36,0 ± 5,9	34,9 ± 5,8*	-1,1
Pressione arteriosa sistolica (mmHg)	138 ± 14	130 ± 11*	-8
Pressione arteriosa diastolica (mmHg)	79 ± 8	78 ± 9	-1

I dati sono espressi come media ± DS. * $p < 0,01$ vs basale.

Tabella III. Variazioni di emoglobina glicata in relazione alla durata di malattia.

Durata di malattia	HbA _{1c} media al basale (%)	HbA _{1c} media ultimo follow-up (%)	HbA _{1c} delta (%)
< 5 anni	7,98	6,54	-1,44
5-10 anni	8,21	6,95	-1,26
> 10 anni	7,77	7,22	-0,55

nostri Centri la tendenza è quella di iniziare il trattamento con questo farmaco nei pazienti francamente obesi (BMI > 35), con durata di malattia mediamente elevata e controllo glicemico non adeguato, con iperglicemia sia a digiuno sia post-prandiale. Tale atteggiamento prescrittivo è analogo a quello rilevato per un altro GLP-1 agonista, la liraglutide, in un precedente studio effettuato nel 2011 presso i Centri Diabetologici del Friuli Venezia Giulia ¹¹: in sostanza dopo 4 anni i diabetologi tendono a prescrivere gli agonisti recettoriali del GLP1 “long acting” a pazienti con le medesime caratteristiche fenotipiche.

In aggiunta, il comportamento osservato è quello di associare, prevalentemente, in duplice combinazione, l'exenatide LAR, alla terapia con metformina o sulfanilurea o in triplice combinazione con metformina e sulfanilurea.

La riduzione della pressione arteriosa sistolica, da noi rilevata, conferma ulteriormente l'efficacia di questa molecola nel migliorare il rischio cardiovascolare nei pazienti con DMT2.

Confrontando i dati di tollerabilità che emergono dalla letteratura, con quelli osservati nella pratica clinica, emerge come per questo farmaco gli effetti collaterali si verificano in una percentuale molto più bassa nella real life sia per quanto riguarda quelli a livello del tratto gastrointestinale, sia per le reazioni nel sito di iniezione ^{2,9}.

Infine, una bassa percentuale di pazienti è andato incontro alla sospensione del farmaco per fallimento terapeutico, quantomeno nel breve termine.

In conclusione, nella nostra esperienza clinica i dati raccolti confermano i potenziali effetti benefici della exenatide LAR sia sul controllo glicemico, sia sugli altri fattori di rischio cardiovascolare (peso, BMI e pressione arteriosa). A questo si aggiunge la buona tollerabilità e sicurezza del farmaco (solo 6 pazienti hanno sospeso il trattamento per intolleranza). La tendenza a utilizzare il farmaco prevalentemente in pazienti con lunga durata di malattia e associato alle sulfaniluree, fattori questi che aumentano la probabilità di fallimento terapeutico, inducono a rivedere alcuni comportamenti della nostra pratica clinica al fine di sfruttare al meglio le caratteristiche e l'efficacia di tale classe di farmaci. Il proseguimento del monitoraggio, nel tempo, di questi pazienti ci permetterà di definire ancora meglio nel lungo termine l'efficacia e la tollerabilità del farmaco

Bibliografia

- Giorgino F, Leonardini A, Natalicchio A, et al. *Multifactorial intervention in type 2 diabetes: the promise of incretin-based therapies*. J Endocrinol Invest 2011;34:69-77.
- Meier JJ. *GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus*. Nat Rev Endocrinol 2012;8:728-42.
- Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, et al. *Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study*. Lancet 2008;372:1240-50.
- Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, et al. *Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6)*. Lancet 2009;374:39-47.
- Kapitza C, Forst T, Coester HV, et al. *Pharmacodynamic characteristics of lixisenatide once daily versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on metformin*. Diabetes Obes Metab 2013;15:642-9.
- Rosenstock J, Raccach D, Koranyi L, et al. *Efficacy and safety of lixisenatide once daily versus exenatide twice daily in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 24-week, randomized, open-label, active-controlled study (GetGoal-X)*. Diabetes Care 2013;36:2945-51.
- Buse JB, Nauck M, Forst T, et al. *Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study*. Lancet 2013;381:117-24.
- Pratley RE, Nauck MA, Barnett AH, et al. *Once-weekly albiglutide versus once-daily liraglutide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral drugs (HARMONY 7): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority phase 3 study*. Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2:289-97.
- Trujillo JM, Nuffer W, Ellis SL. *GLP-1 receptor agonists: a review of head-to-head clinical studies*. Ther Adv Endocrinol Metab 2015;6:19-28.
- AMD-SID. *Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014*.
- Candido R, Pellegrini MA, Felace G, et al. *Ruolo di Liraglutide nella gestione dei pazienti con diabete tipo 2: l'esperienza della Regione Friuli Venezia Giulia*. In: Atti del Congresso Nazionale della Società Italiana di Diabetologia, Torino, 23-26 maggio 2012. Il Diabete 2012:97.