

# Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes

Rury R. Holman, F.Med.Sci., M. Angelyn Bethel, M.D., Robert J. Mentz, M.D., Vivian P. Thompson, M.P.H., Yuliya Lokhnygina, Ph.D., John B. Buse, M.D., Ph.D., Juliana C. Chan, M.D., Jasmine Choi, M.S., Stephanie M. Gustavson, Ph.D., Nayyar Iqbal, M.D., Aldo P. Maggioni, M.D., Steven P. Marso, M.D., Peter Öhman, M.D., Ph.D., Neha J. Pagidipati, M.D., M.P.H., Neil Poulter, F.Med.Sci., Ambady Ramachandran, M.D., Bernard Zinman, M.D., and Adrian F. Hernandez, M.D., M.H.S., for the EXSCEL Study Group\*

**N Engl J Med 2017; 377: 1228–1239.**

Exenatid je látkou ze skupiny inkretinových mimetik, která snižují hladiny krevního cukru stejným mechanismem jako přirozené lidské hormony nazývané inkretiny. Jejich hlavním působením je stimulace schopnosti organismu uvolňovat dostatečné množství inzulínu na popud zvýšené glykémie a inhibovat uvolňování glukagonu. Podává se subkutánně.

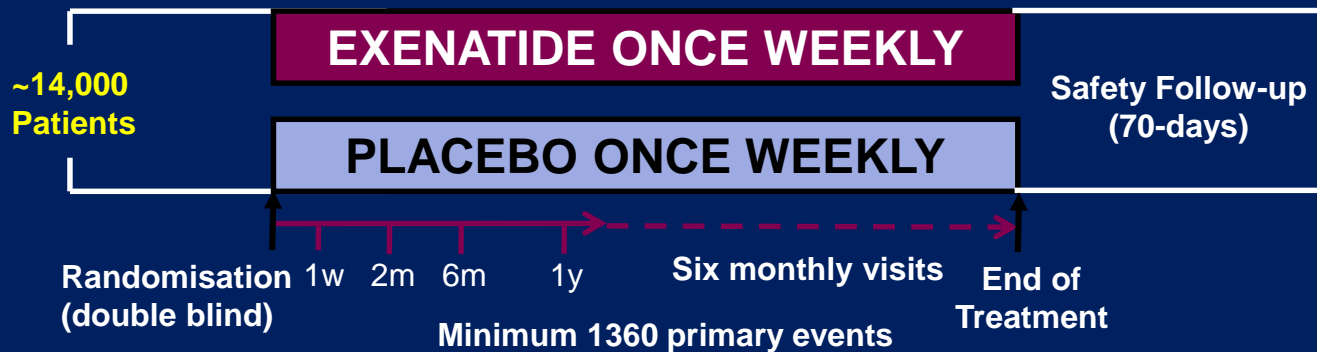
## Po podání exenatidu dochází okamžitě k následujícím dějům

- ☞ zvýšení sekrece inzulínu v beta-buňkách na podnět hladiny glukózy v krvi,
- ☞ normalizace porušené bazické inzulínové odpovědi,
- ☞ potlačení neadekvátně zvýšené produkce glukagonu,
- ☞ zpomalení vyprazdňování žaludečního obsahu.

## Exenatid podáván dlouhodobě, uplatňují se následující pochody:

- ☞ snížení příjmu potravy (díky snížené chuti k jídlu)
- ☞ redukce hmotnosti nemocného,
- ☞ zvýšení inzulínové citlivosti periferních tkání,
- ☞ podpora syntézy proinzulínu vyvolaná glykemií

# EXSCEL: Study Design



## Key Inclusion Criteria

- T2DM, HbA1c 6.5-10% (inclusive)
- Anti-DM drug naïve, oral agents and/or insulin
- ≥18 years old
- Any level of CV risk
- ~70% with prior CV event
  - Prior coronary, cerebrovascular or peripheral vascular event or stenosis

## Key Exclusion Criteria

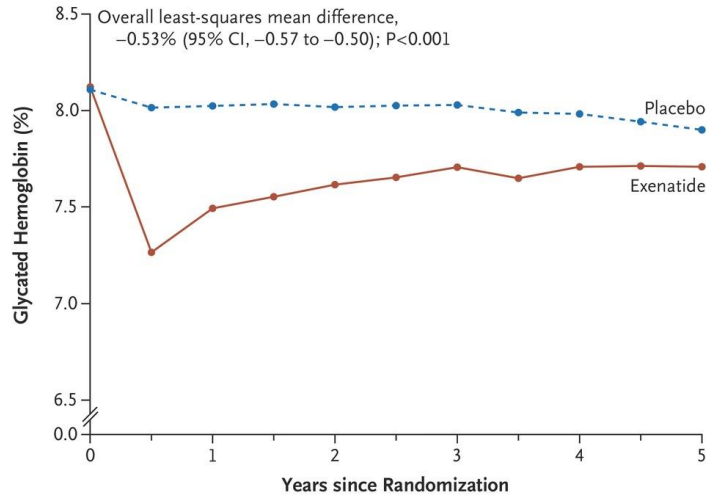
- T1DM
- ≥2 episodes of severe hypoglycaemia within 12 months
- Current or prior GLP1-RA
- eGFR <30mL/min/1.73m<sup>2</sup>
- Prior pancreatitis
- Personal or familial history of MEN-2
- Baseline calcitonin >40ng/L

Do studie **EXSCEL** bylo zařazeno 14 752 nemocných s diabetem 2.typu , kteří byli randomizováni buď k aplikaci subkutánní injekce buď exenatidu postupně se uvolňujícího (extended-release) v dávce 2 mg nebo placebo jedenkrát týdně.

**Primární cílový ukazatel** byl složen z úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatálního infarktu myokardu a nefatální cévní mozkové příhody.

Statisticky byla bezpečnost testována na non-inferioritu a účinnost na superioritu exenatidu vs. placebo.

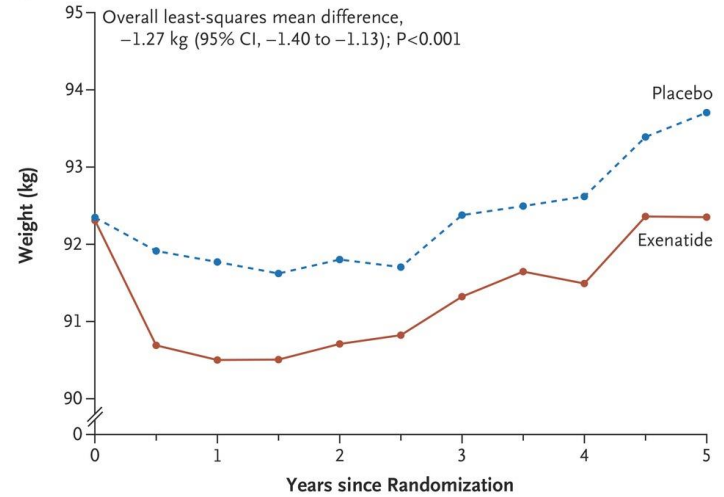
### A Glycated Hemoglobin



#### No. of Patients

Placebo	7362	5567	5359	5100	4901	3743	3030	2396	1970	1238	679
Exenatide	7313	5561	5342	5095	4996	3802	3095	2486	2081	1324	791

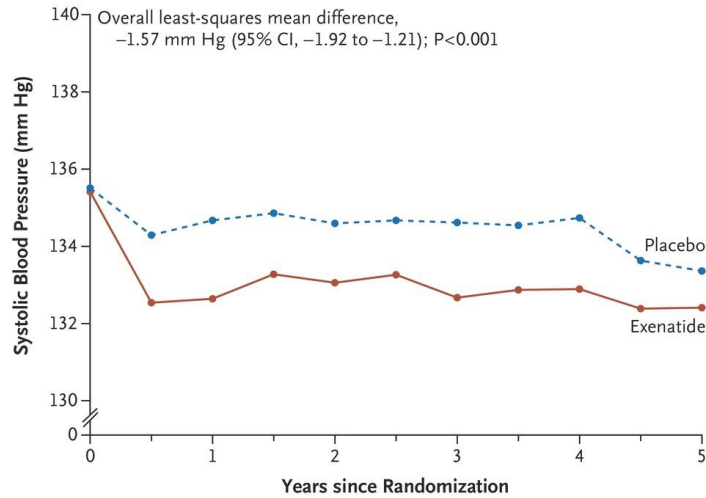
### B Body Weight



#### No. of Patients

Placebo	7372	6798	6378	6022	5678	4381	3365	2761	2227	1451	793
Exenatide	7334	6783	6452	6108	5777	4501	3464	2867	2387	1581	960

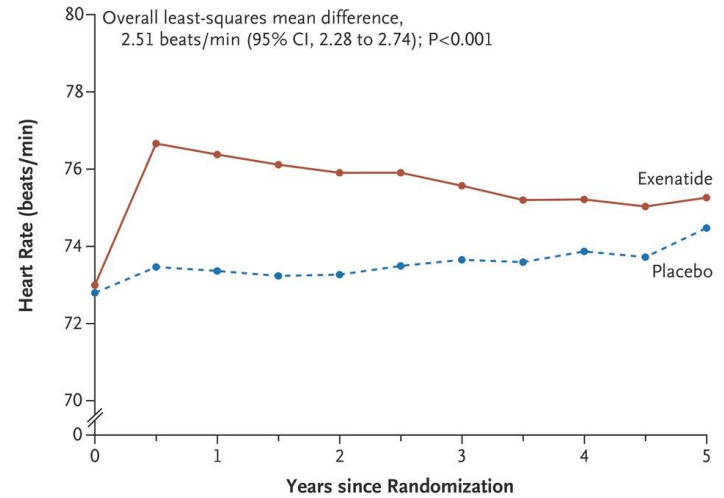
### C Systolic Blood Pressure



#### No. of Patients

Placebo	7381	6853	6420	6074	5732	4419	3390	2785	2244	1464	804
Exenatide	7346	6841	6502	6166	5818	4547	3489	2878	2396	1590	968

### D Heart Rate

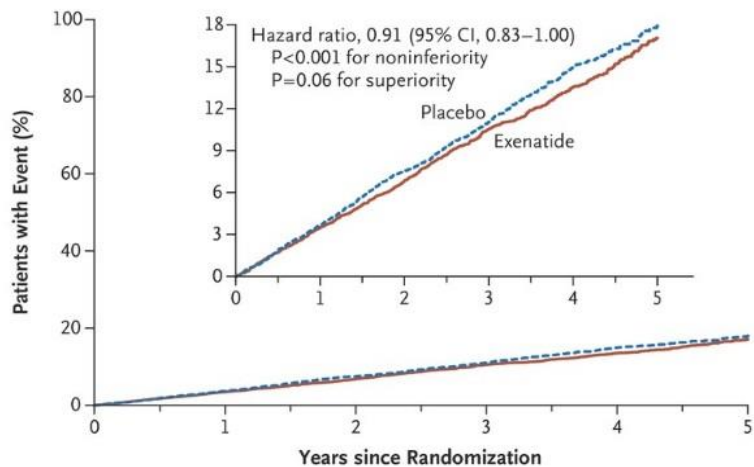


#### No. of Patients

Placebo	7351	6818	6389	6048	5700	4381	3364	2765	2230	1454	794
Exenatide	7320	6804	6460	6119	5780	4508	3462	2861	2378	1580	961

Výsledek	Exenatide (n = 7356)	Placebo (n = 7396)	Hazard Ratio (95% CI)
	počet (%)	počet (%)	
<b>Primární složený cíl</b>	<b>839 (11,4)</b>	<b>905 (12,2)</b>	<b>0,91 (0,83–1,00)</b>
<b>Sekundární cíle</b>			
Jakékoliv úmrtí	507 (6,9)	584 (7,9)	0.86 (0,77–0,97)
Úmrtí s KV příčin	340 (4.6)	383 (5.2)	0.88 (0.76–1.02)
Fatální a nefatální IM	483 (6.6)	493 (6.7)	0.97 (0.85–1.10)
Fatální IM	17 (0.2)	13 (0.2)	1.29 (0.63–2.66)
Fatální a nefatální CMP	187 (2.5)	218 (2.9)	0.85 (0.70–1.03)
Fatální CMP	18 (0.2)	25 (0.3)	0.71 (0.39–1.30)
Hospitalizace pro SS	219 (3.0)	231 (3.1)	0.94 (0.78–1.13)
Hospitalizace pro AKS	602 (8.2)	570 (7.7)	1.05 (0.94–1.18)

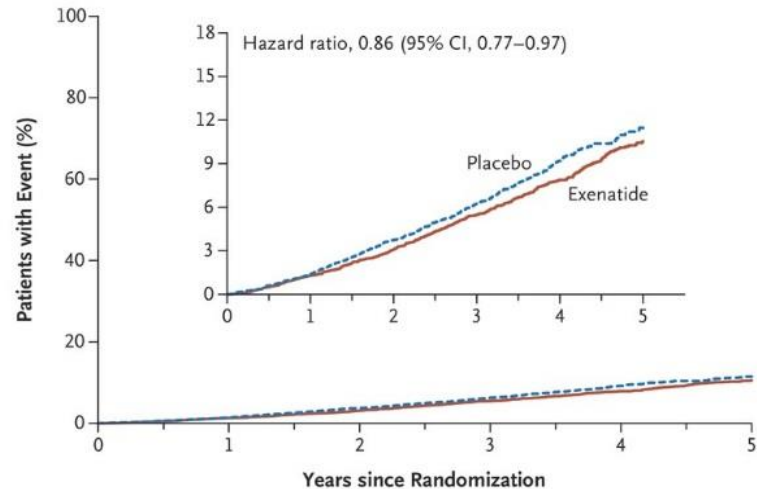
### A Primary Cardiovascular Outcome



#### No. at Risk

Placebo	7396	7120	6897	6565	5908	4468	3565	2961	2209	1366	687
Exenatide	7356	7101	6893	6580	5912	4475	3595	3053	2281	1417	727

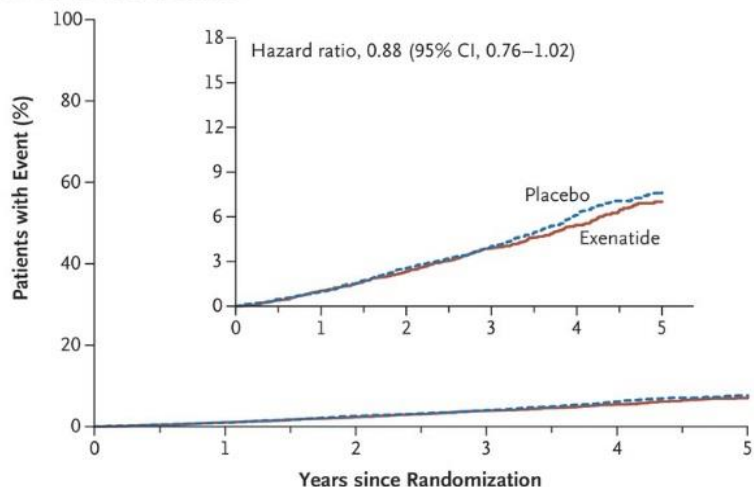
### B Death from Any Cause



#### No. at Risk

Placebo	7396	7344	7278	7058	6470	5019	4091	3478	2666	1695	892
Exenatide	7356	7304	7234	7028	6433	4991	4095	3518	2698	1726	907

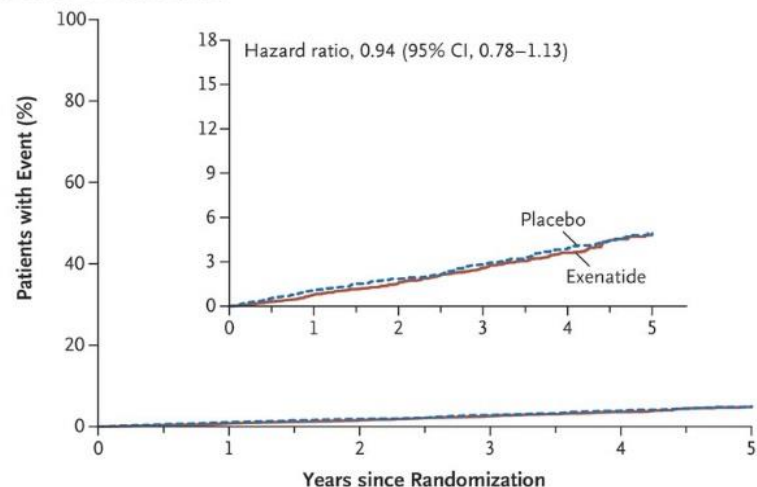
### C Death from Cardiovascular Causes



#### No. at Risk

Placebo	7396	7344	7278	7058	6470	5019	4091	3478	2666	1695	907
Exenatide	7356	7304	7234	7028	6433	4991	4095	3518	2698	1726	892

### D Hospitalization for Heart Failure



#### No. at Risk

Placebo	7396	7183	7019	6743	6112	4678	3756	3156	2375	1464	735
Exenatide	7356	7174	7023	6756	6108	4669	3790	3234	2430	1517	776

## Primární cíle studie EXSCEL



## Závěr:

Mezi nemocnými s diabetes mellitus 2. typu s či bez KV postižení nebyl statistický rozdíl jak ve výskytu KV příhod ani ve výskytu nežádoucích účinků po exenatidu ve srovnání s placebem, tzn. bez zvýšení KV rizika.