

# Effect of Tirzepatide on Major Heart Failure Outcomes in Patients With Heart Failure With a Preserved Ejection Fraction and Obesity: The SUMMIT Trial

Prof. MUDr. Ondřej Ludka, Ph.D., FESC



Všeobecná interní klinika

# *The* NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

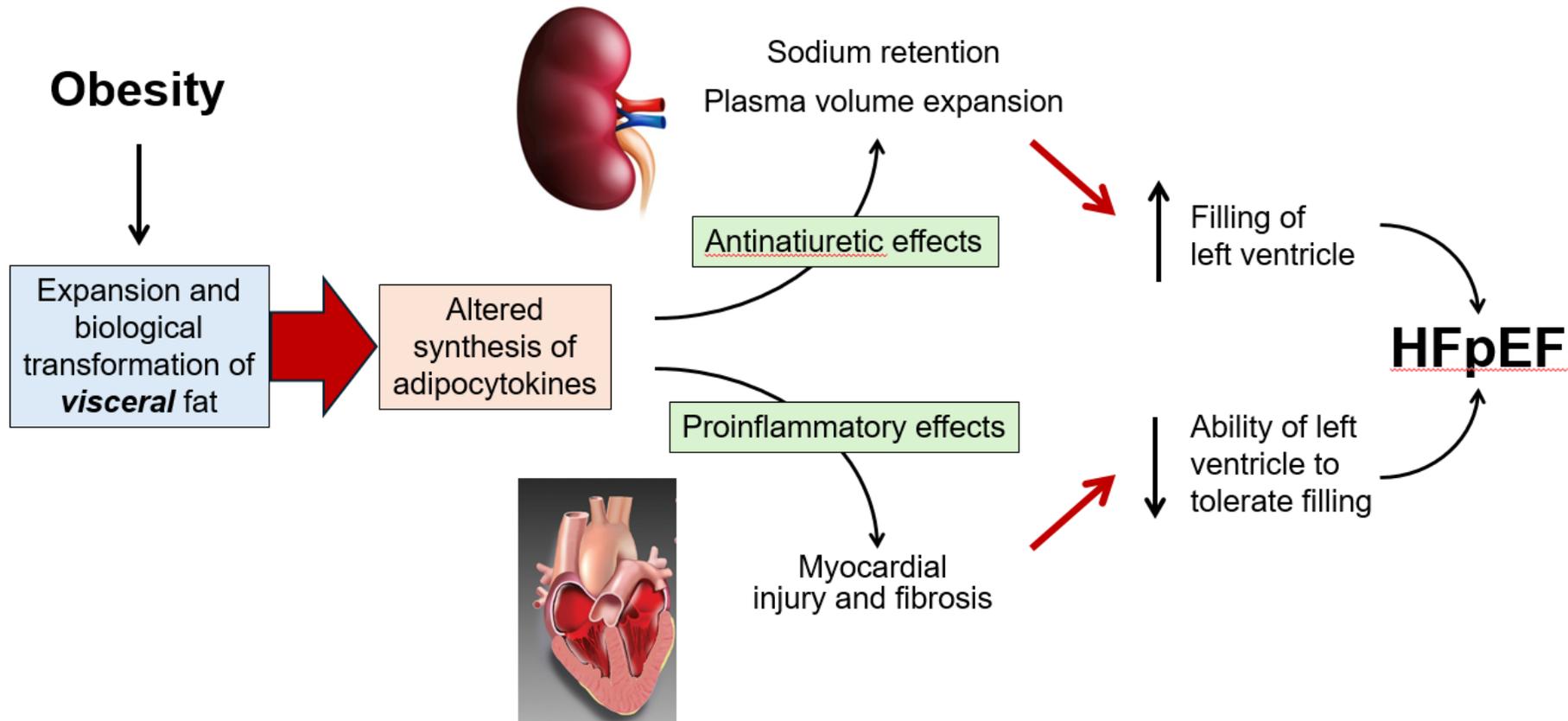
JANUARY 30, 2025

VOL. 392 NO. 5

## Tirzepatide for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity

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., Govinda J. Weerakkody, Ph.D., Yang Ou, Ph.D., Mathijs C. Bunck, M.D., Karla C. Hurt, B.S.N., Masahiro Murakami, M.D., and Barry A. Borlaug, M.D., for the SUMMIT Trial Study Group\*

# Obezita představuje klíčový faktor v patogenezi srdečního selhání se zachovanou ejekční frakcí

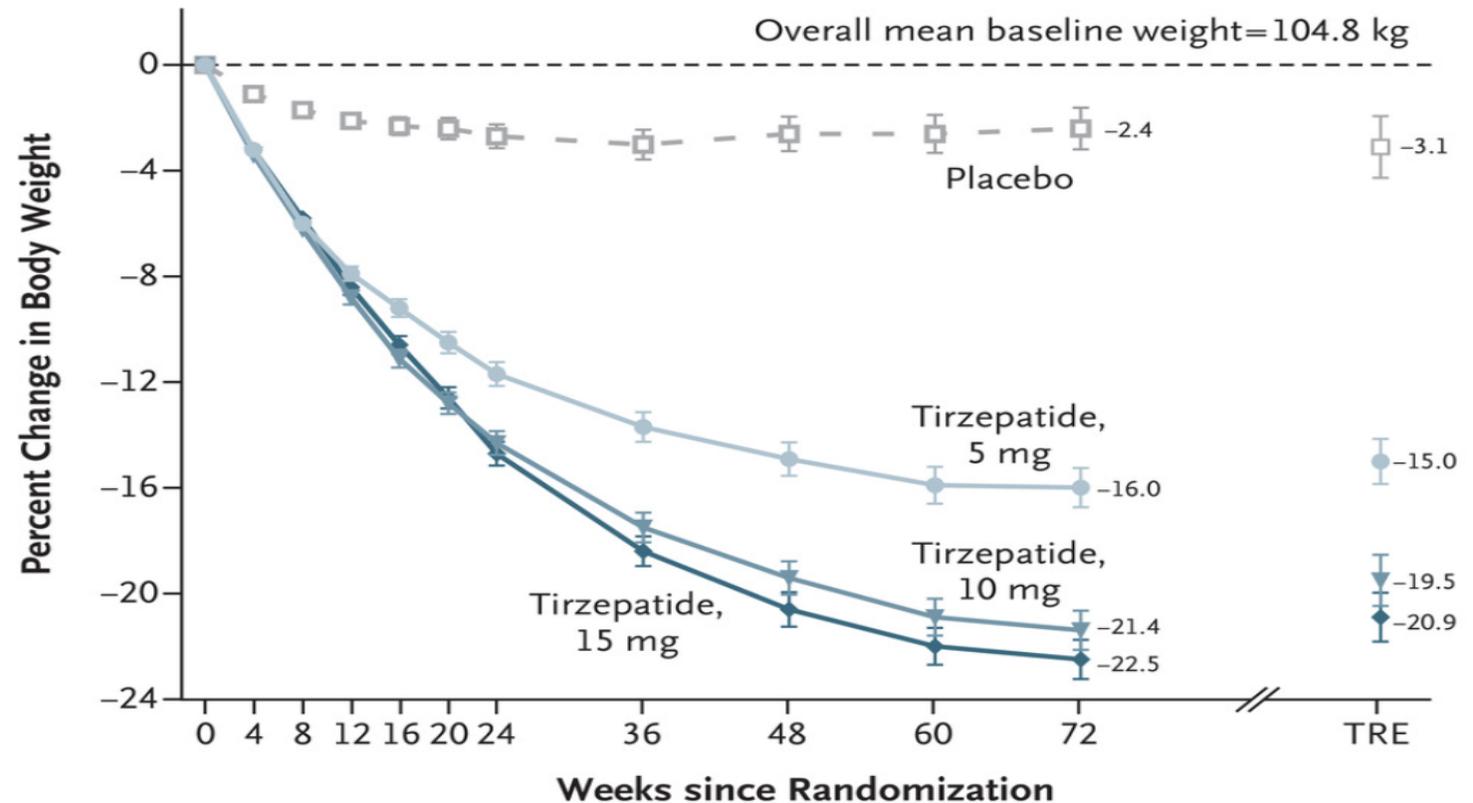


# Významný úbytek hmotnosti při léčbě tirzepatidem u pacientů s obezitou

Duální agonista receptorů pro glukagonu podobný peptid-1 (GLP-1) a glukózo-dependenčního inzulinotropního polypeptidu (GIP).

Účinky na HFpEF však dosud nebyly plně objasněny.

**B** Percent Change in Body Weight by Week (efficacy estimand)



# SUMMIT: Hlavní zařazovací kritéria

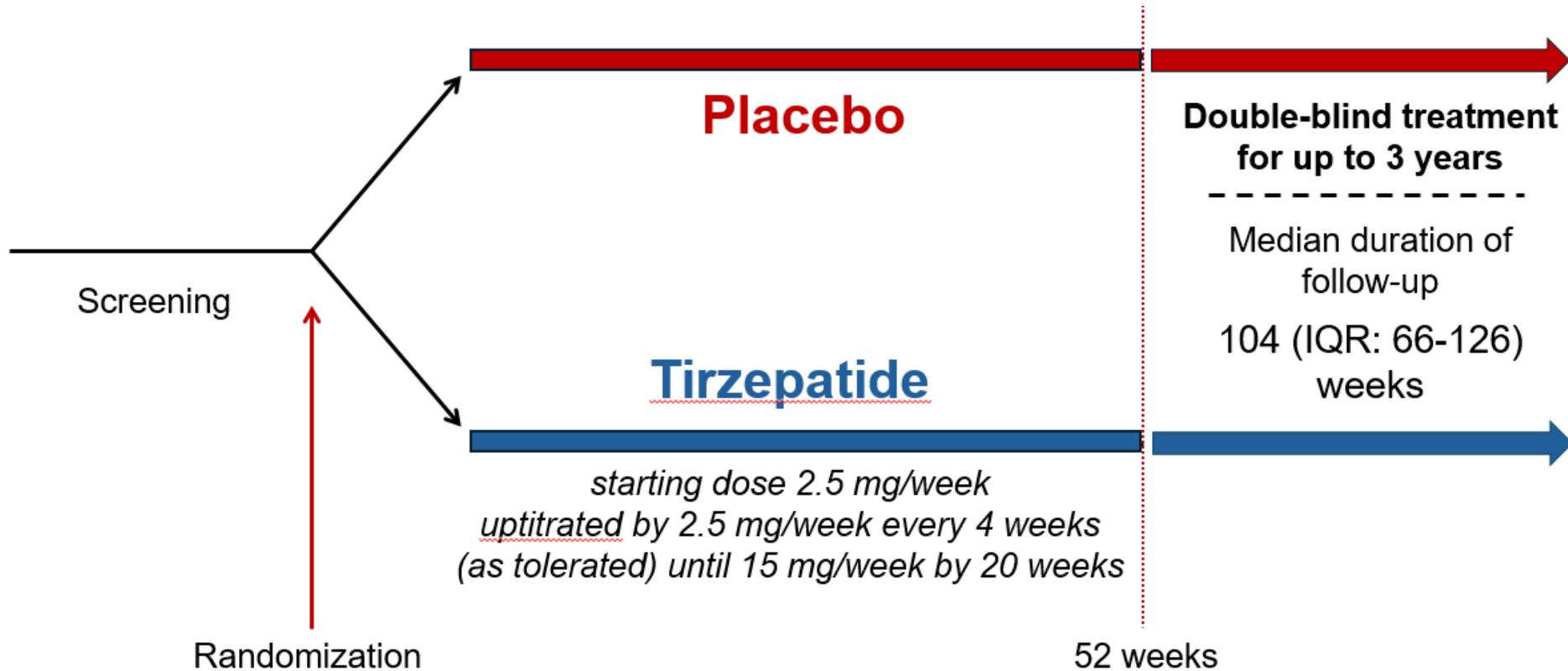
Pacienti starší 40 let s chronickým HFpEF (NYHA třída II–IV), ejekční frakcí levé komory  $\geq 50$  % a BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>.

Jeden z následujících: zvýšená hladina **NT-proBNP** ( $>200/600$  pg/ml), **zvětšení levé síně** nebo **zvýšené plnicí tlaky**.

**Další kritéria zahrnovala:**

- Vzdálenost při **6 minutovém testu chůze** 100–425 metrů
- Skóre Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (**KCCQ-CSS**)  $\leq 80$
- Nedávnou **dekompenzací srdečního selhání** nebo **sníženou funkcí ledvin**

# Léčba a randomizace



Randomizace zohlednila anamnézu dekompenzace srdečního selhání, přítomnost diabetu 2. typu a BMI ( $\geq 35$  nebo  $< 35$ ).

**Studie probíhala do doby, než poslední zařazený pacient dokončil 52 týdenní sledování.**

# Primární cíle

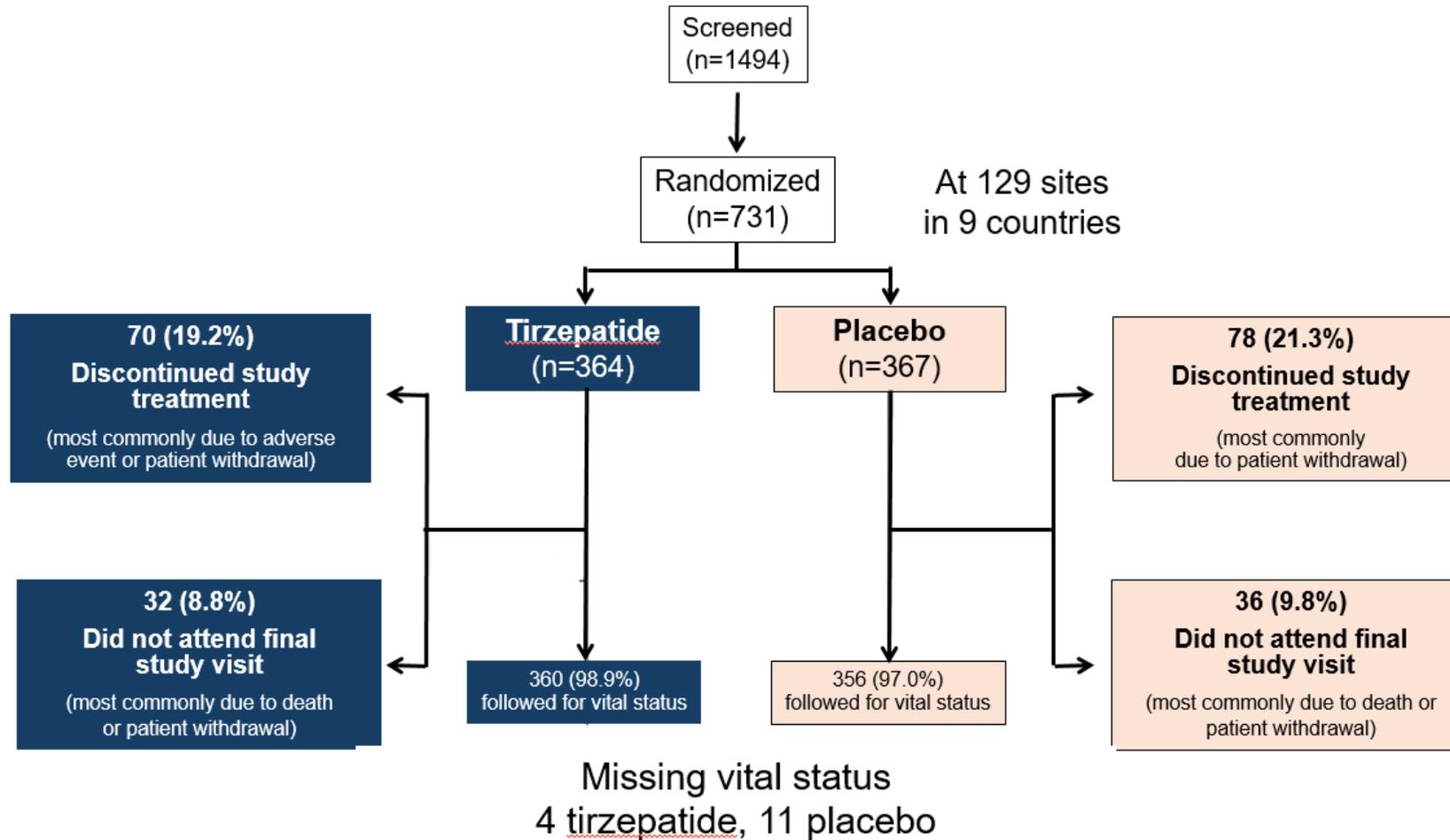
**Původně měla studie dva hlavní cíle:**

- 1. Složený ukazatel** zahrnující úmrtí z jakékoli příčiny, zhoršení srdečního selhání, změnu skóre KCCQ-CSS a vzdálenosti v 6minutovém testu chůze po 52 týdnech.
- 2. Změna vzdálenosti v 6minutovém testu chůze po 52 týdnech.**

Na základě výsledků studie STEP-HFpEF (která naznačila, že GLP-1 agonisté mohou výrazně snížit riziko kardiovaskulární smrti a zhoršení srdečního selhání) byl složený primární ukazatel rozdělen na dvě samostatné hlavní cíle:

- 1. Složený ukazatel** zahrnující úmrtí z kardiovaskulárních příčin nebo zhoršení srdečního selhání.
- 2. Změna skóre KCCQ-CSS po 52 týdnech.**

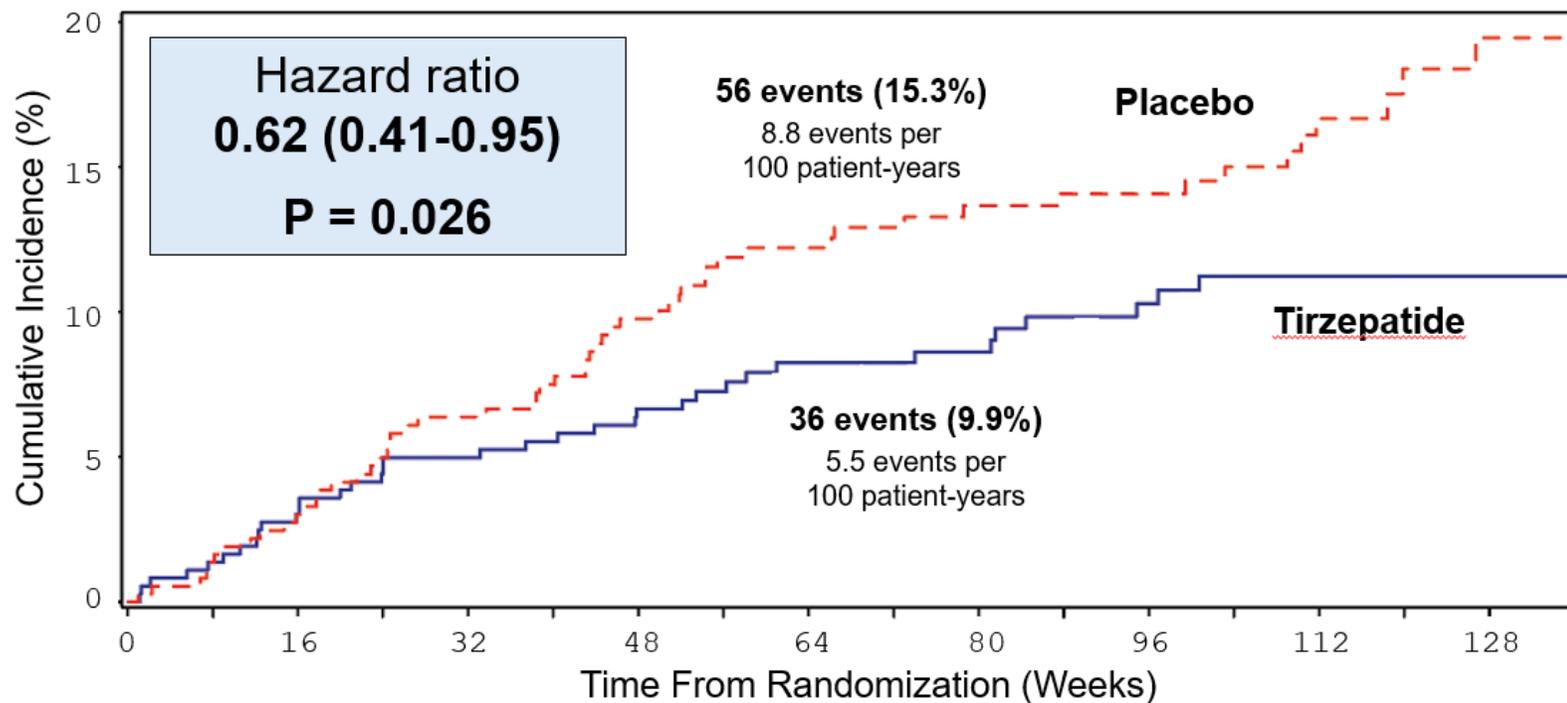
# Schéma průběhu studie SUMMIT



# Charakteristika pacientů při vstupu do studie

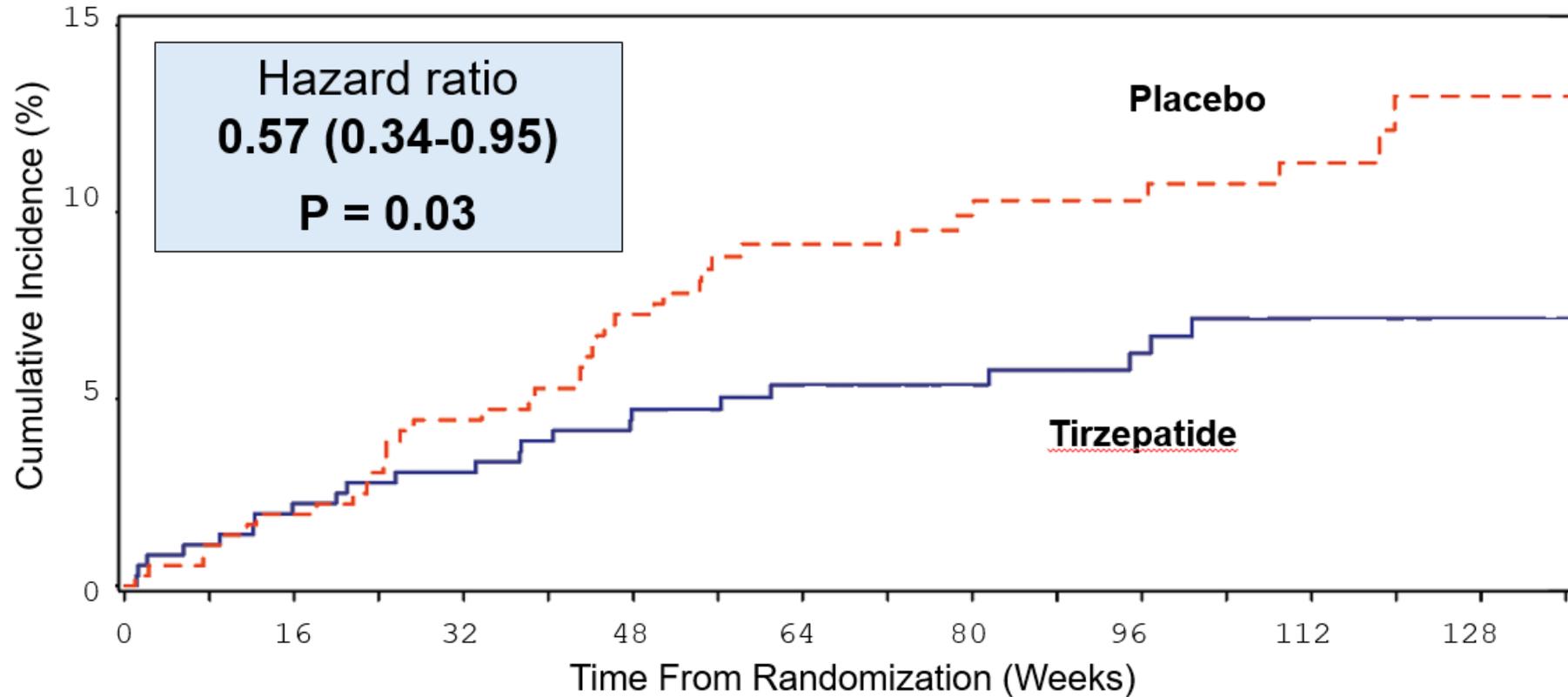
Characteristic	Tirzepatide (n=364)	Placebo (n=367)
Age	65.5 ± 10.5	65.0 ± 10.9
Women	200 (54.9%)	193 (52.6%)
Race, non-white	108 (29.7%)	111 (30.2%)
Hispanic or Latino	195 (53.6%)	205 (55.9%)
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	38.3 ± 6.4	38.2 ± 7.0
Left ventricular ejection fraction (%)	61.0 ± 6.5	60.6 ± 6.2
NT-proBNP (median, pg/mL)	196 (56, 488)	169 (64, 476)
History of type 2 diabetes	174 (47.8%)	178 (48.5%)
eGFR (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	64.5 ± 23.7	64.3 ± 23.5
KCCQ-CSS	53.9 ± 17.9	53.2 ± 19.0
6-minute walk distance (m)	305 ± 80	301 ± 84
Heart failure decompensation within 12 months	171 (47.0%)	172 (46.9%)
High-sensitivity C-reactive protein (mg/dl)	5.8 ± 8.5	5.8 ± 8.4
Systolic blood pressure (mmHg)	128 ± 13	128 ± 14
Cardiovascular medications		
Diuretic	267 (73.4%)	271 (73.8%)
RAS and neprilysin inhibitor	293 (80.5%)	295 (80.4%)
Beta blocker	245 (67.3%)	263 (71.7%)
Mineralocorticoid receptor antagonist	131 (36.0%)	125 (34.1%)
SGLT2 inhibitor	69 (19.0%)	57 (15.5%)

# SUMMIT - primární cíl: čas do první události - úmrtí z kardiovaskulárních příčin nebo zhoršení srdečního selhání



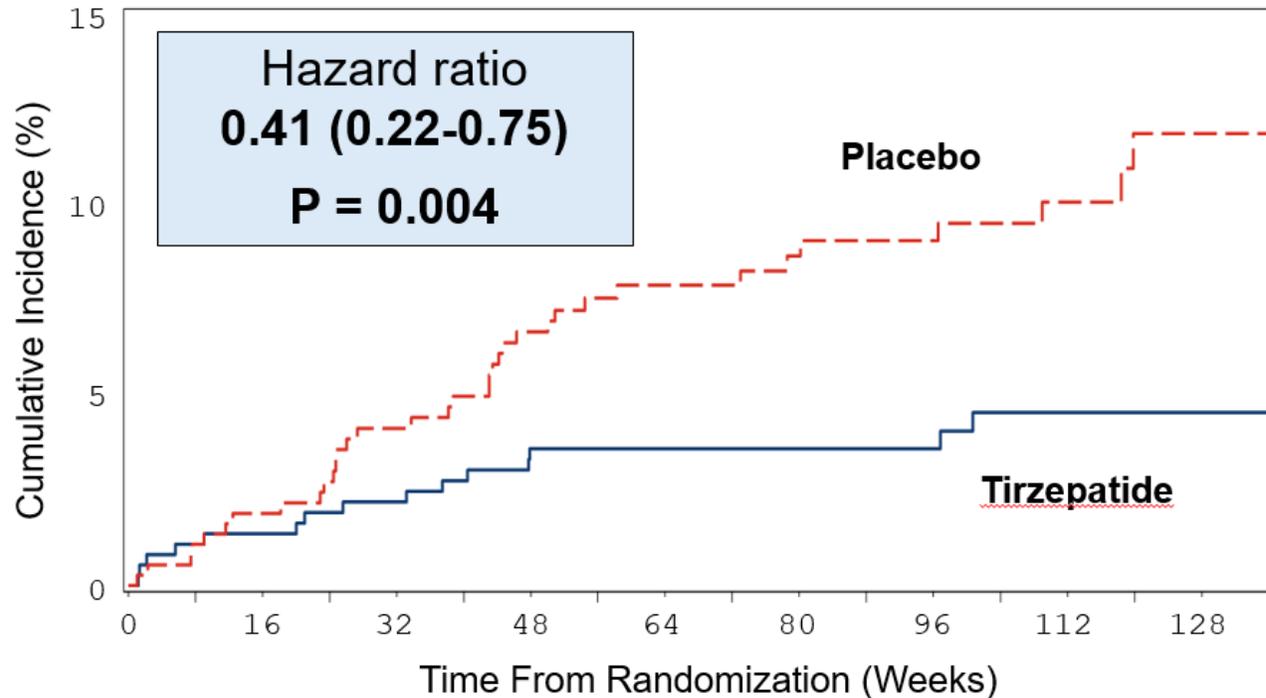
Tirzepatide	364	349	340	333	275	228	196	146	82
Placebo	367	349	332	318	259	219	195	145	73

# Vyloučení událostí zvládnutých pouze zvýšením perorálních diuretik



Tirzepatide	364	352	347	340	285	238	208	157	87
Placebo	367	353	339	327	265	226	199	150	76

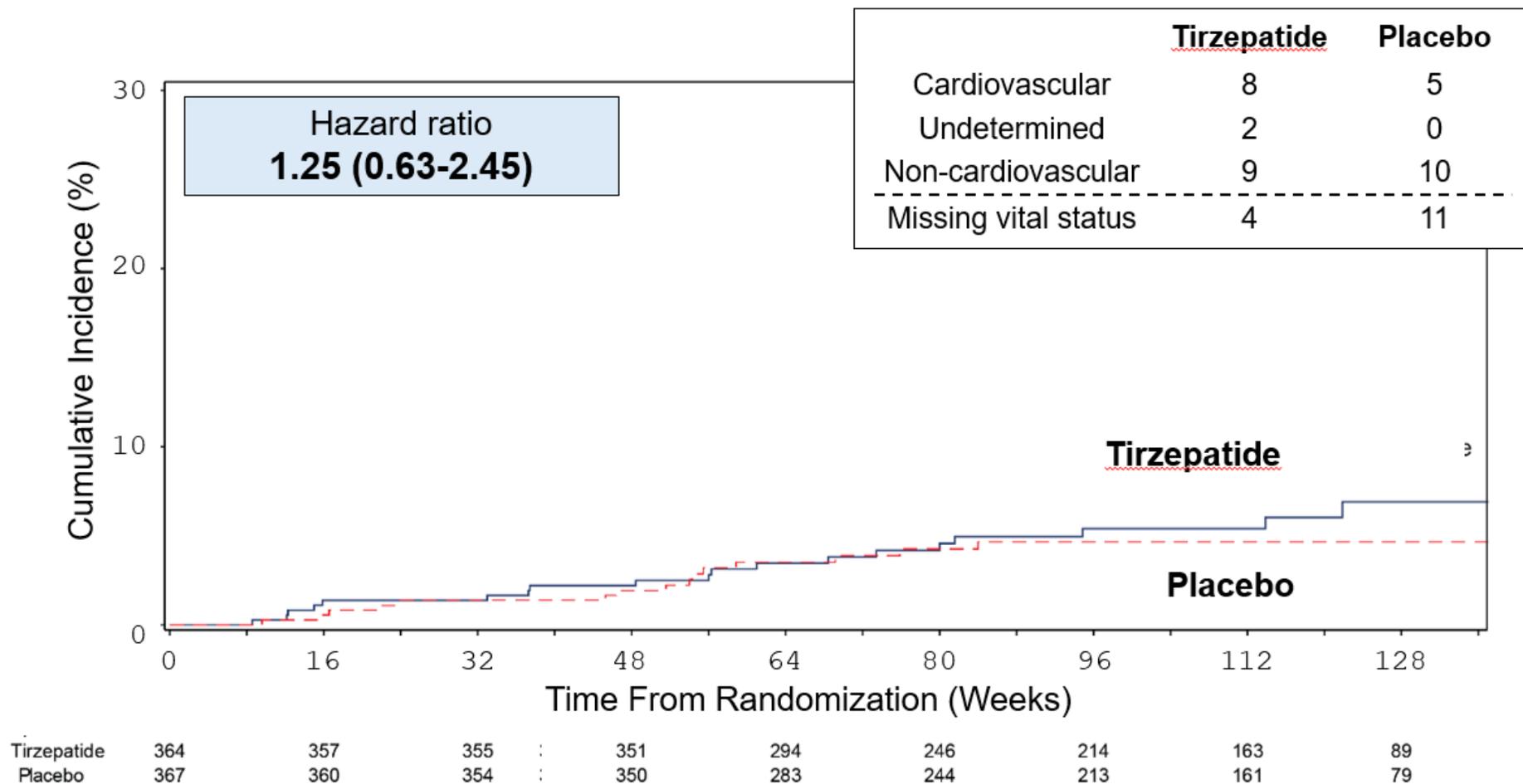
# Účinek tirzepatidu na zhoršení srdečního selhání vyžadující hospitalizaci nebo urgentní intravenózní léčbu.



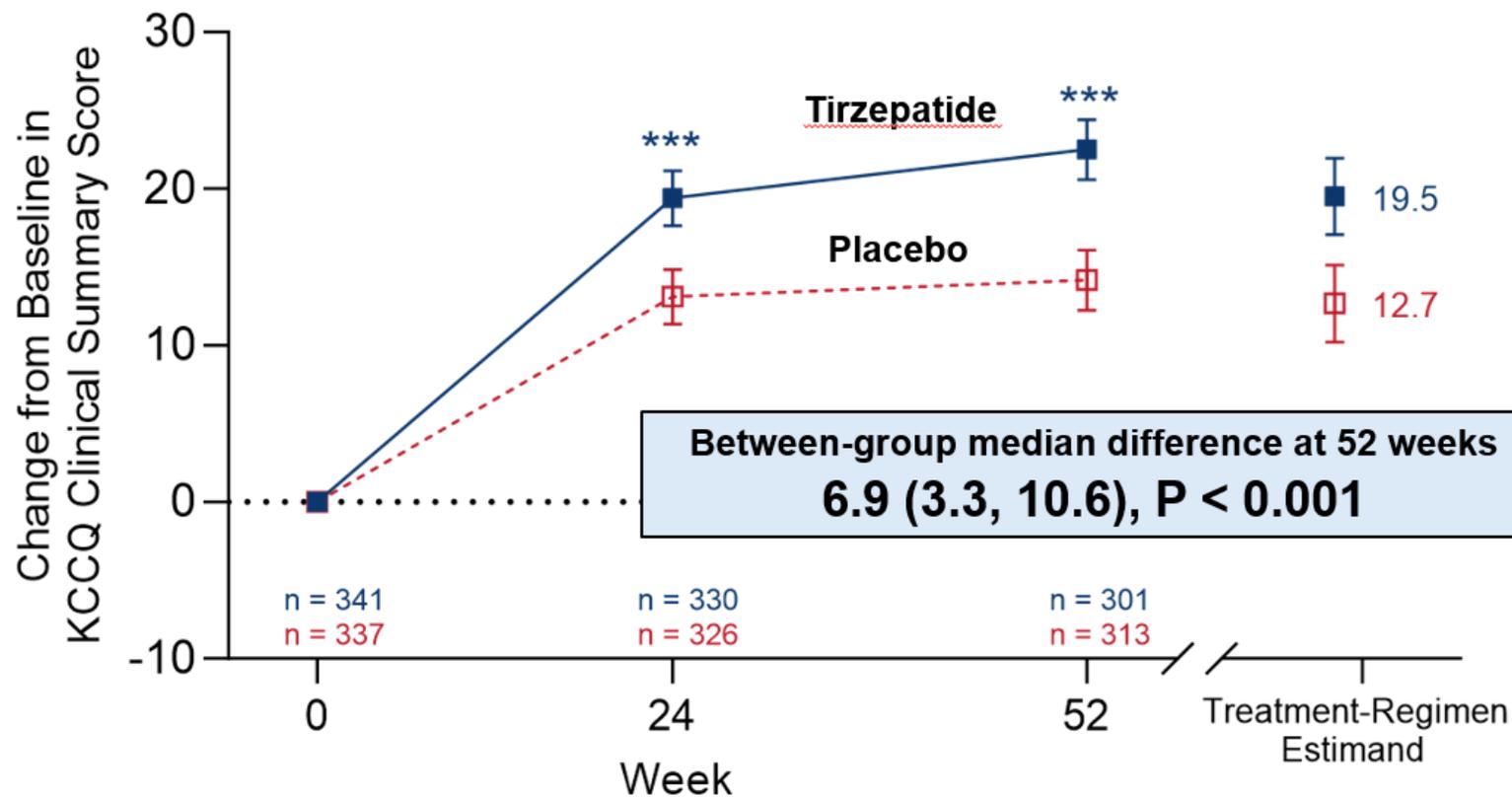
Hazard ratio for hospitalizations for heart failure  
**HR 0.44 (0.22-0.87)**  
**P = 0.018**

Tirzepatide	364	352	347	340	285	238	208	157	87
Placebo	367	353	339	327	265	226	199	150	76

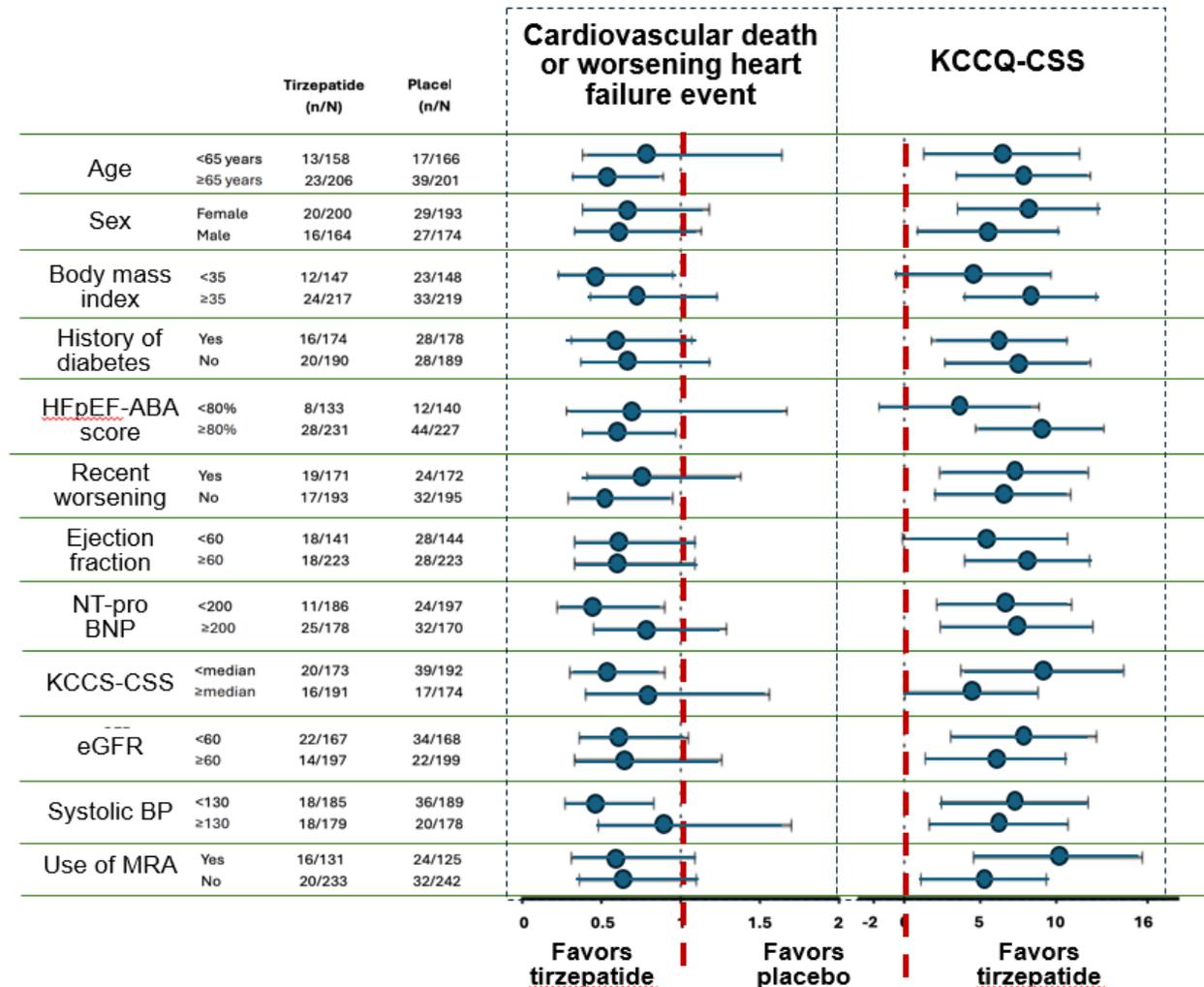
# Vliv tirzepatidu na celkovou mortalitu



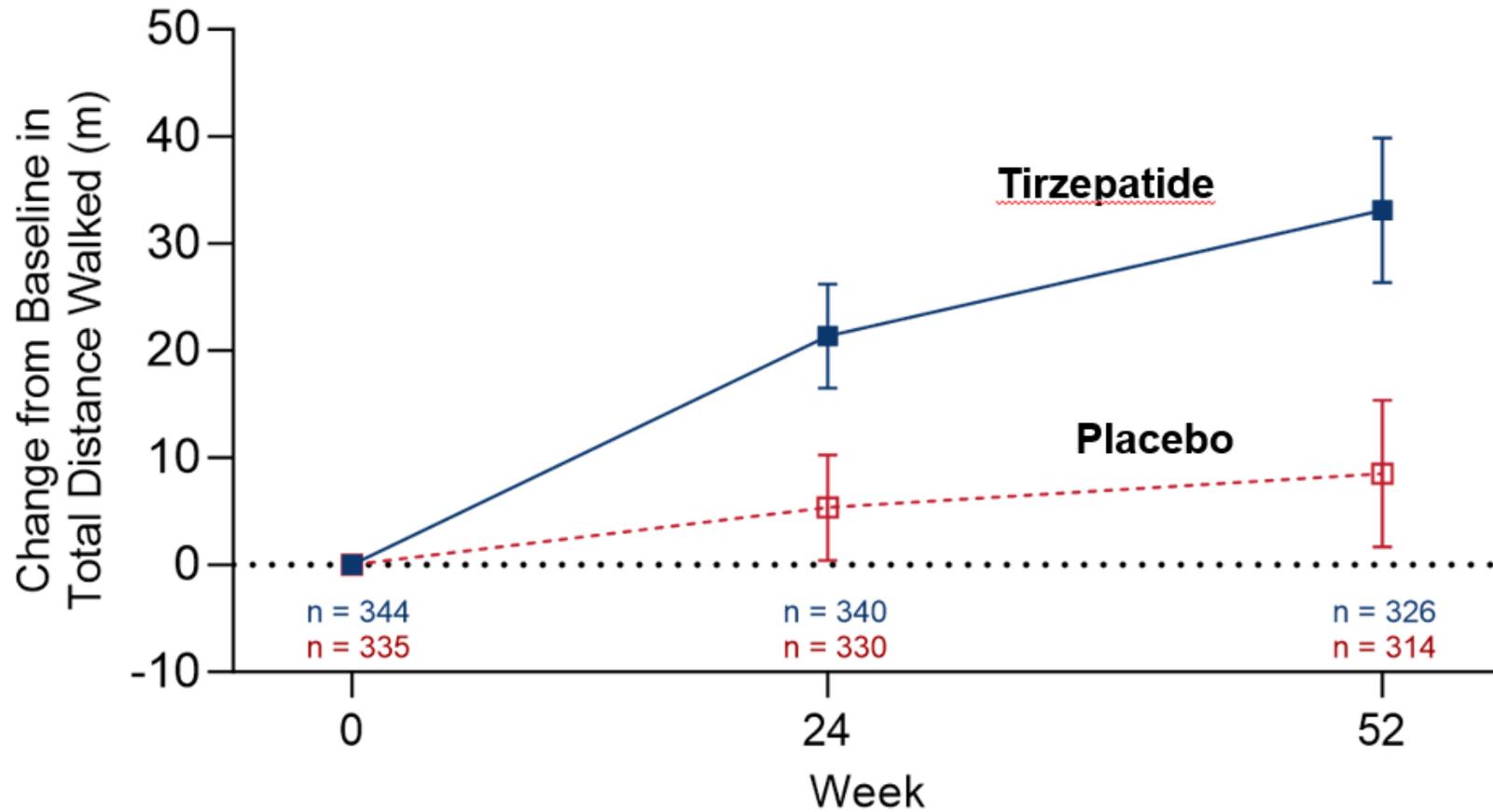
# Ko-primární cíl studie SUMMIT: Účinek tirzepatidu na zdravotní stav (KCCQ-CSS) po 52 týdnech



# Účinky tirzepatidu na oba primární výsledky konzistentní napříč podskupinami

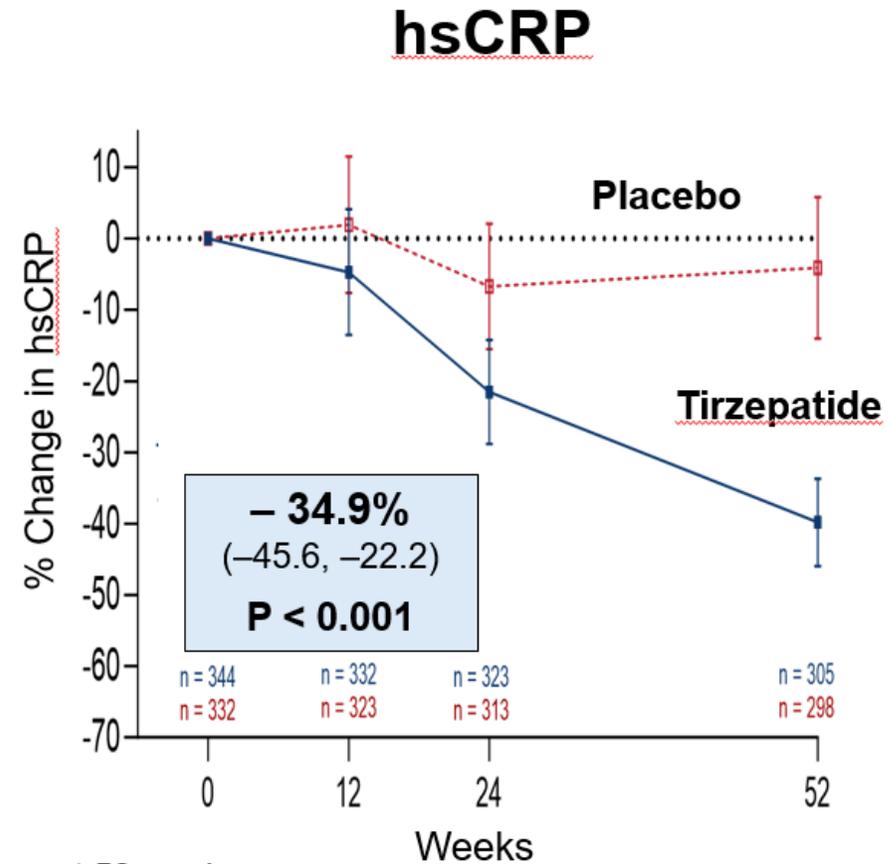
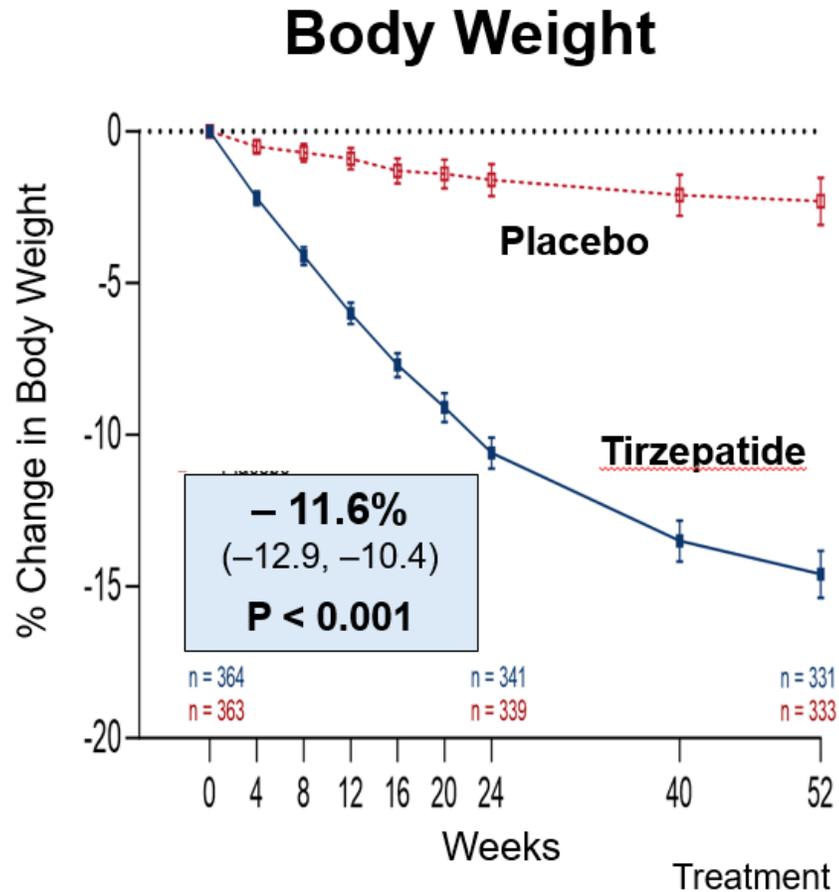


# Vzdálenost při 6 minutové chůzi



**+ 18.3 meters**  
(9.9, 26.7)  
at 52 weeks  
**P < 0.001**

# Změna hmotnosti a CRP



# Bezpečnost léčby

	Tirzepatide (n=364)	Placebo (n=367)
Patients with serious adverse event	96 (26.4)	94 (25.6)
Cardiac failure	15 (4.1)	30 (8.2)
Patients who discontinued study medication due to non-fatal adverse event	23 (6.3)	5 (1.4)
Patients with at least one adverse event	313 (86.0)	279 (76.0)
Diarrhea	67 (18.4)	23 (6.3)
Nausea	62 (17.0)	24 (6.5)
Constipation	54 (14.8)	22 (6.0)
Decreased appetite	38 (10.4)	6 (1.6)
Vomiting	38 (10.4)	8 (2.2)
Urinary tract infection	36 (9.9)	22 (6.0)
COVID-19	34 (9.3)	41 (11.2)
Dizziness	28 (7.7)	18 (4.9)
Atrial fibrillation	22 (6.0)	12 (3.3)
Dyspepsia	20 (5.5)	8 (2.2)
Hypotension	22 (6.0)	11 (3.0)
Cardiac failure	21 (5.8)	32 (8.7)
Upper abdominal pain	20 (5.5)	7 (1.9)
Anemia	19 (5.2)	18 (4.9)

Gastrointestinal symptoms resulted in discontinuation of treatment in 4% of the tirzepatide group.

Výskyt závažných NÚ v obou skupinách podobný.

Nefatální NÚ vedly k přerušení léčby u 23 pac. (6,3 %) ve sk. s tirzepatidem vs u 5 pac. (1,4 %) ve skupině s placebem.

15 pac. (4,1 %) ve sk. s tirzepatidem přerušilo léčbu kvůli gastrointestinálním potížím.

# Závěr

- Studie SUMMIT je první studií u pacientů s HFpEF a obezitou, kde hlavním předem stanoveným cílem byly výsledky související se srdečním selháním (SS).
- Tirzepatid snížil kombinaci úmrtí z KV příčin a zhoršení SS o 38 % (P=0,026) — tento účinek byl způsoben snížením rizika zhoršení SS, které si vyžádalo hospitalizaci nebo urgentní intravenózní terapii. Přínos byl konzistentní ve všech předem definovaných podskupinách.
- Tirzepatid měl významné účinky na zlepšení skóre KCCQ-CSS a vzdálenosti při 6 minutové chůzi a na snížení systémového zánětu.
- Bezpečnostní profil tirzepatidu byl ve studii SUMMIT v souladu s bezpečnostním profilem z předchozích klinických studií.

# Děkuji za pozornost

