

LIRAGLUTIDE E DISTURBI DELLE VIE BILIARI

A cura del Dott. Gabriele Arena

TAKE HOME MESSAGES

- Il trattamento con liraglutide è associato ad un aumento del rischio complessivo di eventi correlati alla colecisti o al tratto biliare.
- Diversi meccanismi quali perdita di peso, alterata produzione e secrezione di bile, riduzione dello svuotamento della colecisti o più verosimilmente una combinazione di questi potrebbero comportare un aumento della presenza di calcoli alla colecisti nei pazienti trattati con liraglutide.
- Sono necessari ulteriori studi per indagare i meccanismi alla base degli eventi correlati alla colecisti o al tratto biliare nei pazienti trattati con liraglutide o altri GLP-1RA.

INTRODUZIONE

I pazienti con diabete di tipo 2 hanno un rischio circa due volte maggiore di sviluppare patologie delle vie biliari rispetto ai non diabetici (1), si ritiene che questi meccanismi siano collegati all'insulino-resistenza, all'obesità, alla sindrome metabolica (2). Il trattamento del diabete di tipo 2 con agonisti del recettore del glucagon-like peptide 1 (GLP-1RA) è stato associato ad un aumentato rischio di eventi alla colecisti, inclusi tassi più elevati di colelitiasi (3-8). È stato suggerito che i GLP-1RA possano avere un effetto inibitorio sulla motilità della cistifellea (10-12). Lo scopo di questa analisi post-hoc è stato quello di valutare le caratteristiche cliniche degli eventi avversi a livello biliare riportati nello studio LEADER (The Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results- cardiovascular (CV) outcomes trial (CVOT) of liraglutide). Lo studio LEADER, il cui obiettivo principale è stato di dimostrare che il trattamento con liraglutide non determina effetti negativi sul sistema cardiovascolare, ha incluso pazienti ($n = 9.340$) con diabete di tipo 2 ad alto rischio per eventi CV (età ≥ 50 anni con malattia CV accertata o malattia renale cronica o età ≥ 60 anni con fattore di rischio CV ≥ 1). I pazienti sono stati randomizzati 1: 1 a ricevere 1,8 mg di liraglutide sottocute al giorno (o dose massima tollerata di 0,6-1,8 mg al giorno; $n = 4.668$) o placebo ($n = 4.672$), entrambi in aggiunta alla terapia standard di cura. Il periodo di trattamento è stato di 3,5-5 anni, con un periodo di follow-up di 30 giorni. L'outcome primario era il tempo alla prima occorrenza di morte CV, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale. Lo studio ha mostrato un decremento del rischio di eventi avversi CV maggiori primari compositi (tempo alla prima occorrenza di morte CV, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale), morte CV e morte per qualsiasi causa con liraglutide rispetto al placebo (13).

La liraglutide è stata associata a significative riduzioni dal basale dell'emoglobina glicata, del peso e della pressione arteriosa sistolica rispetto al placebo e ad un aumento della pressione arteriosa diastolica e della frequenza cardiaca a 36 mesi (**13**).

MATERIALI E METODI

In questa analisi post hoc, sono state valutate le caratteristiche basali dei pazienti con eventi di colecistite acuta o malattia biliare (Tabella 1). È stato utilizzato un approccio selettivo alla raccolta di dati sulla sicurezza (**14**), sono stati sistematicamente raccolti e segnalati solo gli eventi che soddisfacevano la definizione di eventi avversi gravi o eventi di particolare interesse clinico (MESI). La malattia acuta da calcoli biliari, definita come colica biliare o colecistite acuta, era pre-specificata come MESI. Come con altri MESI pre-specificati, le informazioni relative agli eventi acuti della malattia da calcoli biliari sono state raccolte utilizzando un modulo designato. Gli eventi sono stati acquisiti per l'analisi basata su termini di ricerca standard pre-specificati dal Dizionario medico per le attività regolatorie (MedDRA), versione 18.0 (query MedDRA standard [SMQs]): disturbi biliari funzionali, infiammatori e relativi ai calcoli biliari (SMQ); disturbi biliari infettivi (SMQ). Inoltre, gli eventi di colecistite acuta o malattia biliare sono stati raggruppati per natura e gravità in 4 categorie clinicamente significative: calcoli alla colecisti non complicati, calcoli alla colecisti complicati, colecistite con/senza calcoli biliari e ostruzione biliare. Gli eventi per i quali sono state riportate informazioni sufficienti sono stati classificati utilizzando un algoritmo. Gli eventi con informazioni insufficienti per la classificazione basata su algoritmo sono stati rivisti e classificati manualmente nelle 4 categorie in base a tutti i dati disponibili e alla valutazione clinica dell'evento nel suo insieme.

TABELLA 1. DATI DEMOGRAFICI AL BASALE O ALLO SCREENING E CARATTERISTICHE CLINICHE

	Pazienti con eventi correlati alla cistifellea o al tratto biliare		Pazienti senza eventi correlati alla cistifellea o al tratto biliare		Totale pazienti
	Trattato con liraglutide n (%)	Trattato con placebo n (%)	Trattato con liraglutide n (%)	Trattato con placebo n (%)	
<i>n</i>	141	88	4.527	4.584	9.340
Età (anni)	65.4 (4.9)	65.0 (7.4)	64.2 (7.2)	64.4 (7.2)	64.3 (7.2)
Maschio, <i>n</i> (%)	86 (61.0)	53 (60.2)	2.925 (64.6)	2.939 (64.1)	6.003 (64.3)
BMI (kg / m ²)	32.8 (5.9)	32.9 (6.9)	32.5 (6.3)	32.5 (6.3)	32.5 (6.3)
Peso (kg)	93.2 (21.1)	90.9 (22.1)	91.9 (21.2)	91.6 (20.7)	91.7 (21.0)
HbA _{1c} (%)	8.6 (1.5)	9.0 (1.7)	8.7 (1.6)	8.7 (1.5)	8.7 (1.5)
HbA _{1c} (mmol / mol)	70.3 (16.2)	75.1 (18.3)	72.0 (17.0)	71.0 (16.3)	71.5 (16.7)
Durata del diabete (anni)	12.8 (8.3)	12.0 (7.7)	12.8 (7.9)	12.9 (8.1)	12.8 (8.0)
Pancreatite	5 (3.5)	5 (5.7)	141 (3.1)	113 (2,5)	264 (2.8)
Malattia da calcoli biliari	20 (14.2)	14 (15.9)	549 (12.1)	520 (11.3)	1.103 (11.8)
Colecistite	4 (2.8)	11 (12.5)	339 (7.5)	313 (6.8)	667 (7.1)
Colesterolo HDL	1.2 (0.3)	1.1 (0.3)	1.2 (0.3)	1.2 (0.3)	1.2 (0.3)
Colesterolo LDL	2.4 (0.9)	2.4 (1.0)	2.3 (0.9)	2.3 (0.9)	2.3 (0.9)
Colesterolo totale	4.5 (1.2)	4.5 (1.1)	4.4 (1.2)	4.4 (1.2)	4.4 (1.2)
Trigliceridi	2.1 (1.3)	2.4 (2.6)	2.1 (1.5)	2.0 (1.7)	2.1 (1.6)
Bilirubina totale	7.9 (4.5)	7.8 (4.1)	7.8 (4.1)	7.8 (4.3)	7.8 (4.2)
ALT (unità / L)	25.9 (14.7)	25.9 (15.4)	27.0 (16.6)	26.5 (15.7)	26.8 (16.1)

RISULTATI

In totale, sono stati identificati 275 eventi in 235 pazienti. Sette eventi sono stati esclusi dalle analisi dopo la revisione, poiché sono stati valutati come non correlati alla malattia biliare. Dei rimanenti 268 eventi, 201 eventi in 181 pazienti sono stati identificati dalla classificazione basata su algoritmo e 67 eventi in 52 pazienti dalla classificazione non basata su algoritmo. Le categorie di eventi colecistici o complicazioni da malattia biliare, basati su algoritmo e non basati su algoritmo, sono mostrate nella (Tabella 2).

TABELLA 2. CATEGORIE DI EVENTI COLECISTICI O COMPLICAZIONI DA MALATTIA BILIARE (EVENTI BASATI SU ALGORITMO E NON BASATI SU ALGORITMO)

Categoria eventi colecistici o complicazioni da malattia biliare	Liraglutide <i>n</i> = 4.668			Placebo <i>n</i> = 4.672			Totale <i>n</i> = 9.340		
	<i>N</i>	%	<i>E</i>	<i>N</i>	%	<i>E</i>	<i>N</i>	%	<i>E</i>
Tutti gli eventi	141	3.02	155	88	1.88	113	229	2.45	268
Calcoli della cistifellea non complicati	16	0.34	17	5	0.11	7	21	0.22	24
Calcoli complicati della cistifellea	52	1.11	54	40	0.86	42	92	0.99	96
Necessità di colecistectomia	31	0.66	32	22	0.47	22	53	0.57	54
Colecistite	51	1.09	56	33	0.71	35	84	0.90	91
Senza calcoli alla cistifellea	19	0.41	21	8	0,17	8	27	0,29	29
Con calcoli alla cistifellea	30	0.64	33	22	0.47	24	52	0.56	57
Stato di calcoli sconosciuto	2	0.04	2	3	0.06	3	5	0.05	5
Necessità di colecistectomia	39	0.84	43	26	0.56	28	65	0.70	71
Ostruzione biliare	25	0.54	28	16	0.34	29	41	0.44	57
Calcoli del dotto biliare	22	0.47	24	13	0.28	18	35	0.37	42
Stenosi del dotto biliare	3	0.06	4	3	0.06	11	6	0.06	15
<i>Intervento</i>									
ERCP	9	0.19	11	6	0.13	18	15	0.16	29
Papillotomia	4	0.09	5	6	0.13	10	10	0.11	15
Stenting (protesi biliare)	1	0.02	2	2	0.04	11	3	0.03	13
Colecistectomia	12	0.26	13	8	0.17	9	20	0.21	22

E, numero di eventi; *n*, numero di pazienti; *N*, numero di pazienti con un evento.

Sono stati esclusi sette eventi e sei pazienti, poiché i sette eventi sono stati valutati come non correlati alla malattia biliare. I sette eventi esclusi si sono verificati in sette pazienti, ma, poiché uno dei pazienti ha avuto anche un altro evento correlato al tratto biliare, questo paziente è stato incluso nelle analisi per l'altro

evento. Per alcuni pazienti è stata segnalata colecistectomia per due eventi separati con la stessa data di inizio. Pertanto, sono elencati più eventi di colecistectomia rispetto ai pazienti con colecistectomia per alcune categorie di colecistiti o malattie biliari. La colecistectomia è stata più comune nei pazienti trattati con liraglutide rispetto al placebo ($n = 81$ [1,74%] e $n = 52$ [1,11%], rispettivamente; HR 1,56; IC 95% 1,10, 2,20; $P = 0,013$). Tuttavia, tra i pazienti che hanno avuto un evento correlato alla colecisti o al tratto biliare durante lo studio, la percentuale sottoposta a colecistectomia è stata simile con liraglutide rispetto al placebo (57% vs. 59%) ($n = 81$ su 141 pazienti che hanno manifestato eventi correlati alla colecisti o tratto biliare nel gruppo liraglutide vs $n = 52$ pazienti su 88 che hanno manifestato eventi correlati alla cistifellea o al tratto biliare nel gruppo placebo).

CONCLUSIONI

Nello studio LEADER, il rischio complessivo di calcoli biliari è risultato aumentato durante la terapia con liraglutide rispetto al placebo (13). In questa analisi post-hoc è stato confermato l'aumento del rischio complessivo di eventi correlati alla colecisti o al tratto biliare. Si è, inoltre, dimostrato che la colecistectomia è stata eseguita più frequentemente per i pazienti trattati con liraglutide rispetto ai pazienti trattati con placebo. Nel complesso, il meccanismo alla base dell'aumento di calcoli alla cistifellea in pazienti trattati con liraglutide rimane poco chiaro, ma potrebbe essere correlato ad un'alterata produzione e secrezione di acido biliare, riduzione dello svuotamento della cistifellea, perdita di peso o una combinazione di tutti questi (15-24). Un'ulteriore spiegazione recentemente proposta per gli eventi della cistifellea osservati negli studi clinici sul GLP-1RA è il prolungamento del riempimento della colecisti indotto da GLP-1RA (25,26). Tuttavia, questa analisi post-hoc presenta una serie di limitazioni. Innanzitutto, lo studio LEADER non è stato specificamente progettato per valutare il rischio di eventi correlati alla colecisti e alle vie biliari con liraglutide. In secondo luogo, l'esecuzione di confronti multipli all'interno di uno studio può aumentare la probabilità di ottenere un risultato falso positivo (27) e in questa analisi non è stato effettuato alcun adeguamento per confronti statistici multipli. In terzo luogo, LEADER è stato condotto in una popolazione di pazienti ad alto rischio di malattia CV, che può limitare la generalizzabilità di questi risultati alla più ampia popolazione di pazienti con diabete di tipo 2. Inoltre, per quanto riguarda la segnalazione di eventi relativi a calcoli biliari, durante lo studio sono stati considerati solo gli eventi acuti, quindi il numero di calcoli alla cistifellea è stato probabilmente sottostimato. Sono necessari ulteriori studi per confermare l'aumento degli eventi correlati alla colecisti o delle vie biliari e colecistectomia con liraglutide e per definire il meccanismo sottostante.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Noel RA, Braun DK, Patterson RE, Bloomgren GL. Increased risk of acute pancreatitis and biliary disease observed in patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diabetes Care* 2009; 32:834838pmid:19208917
- 2) Di Ciaula A, Wang DQ, Portincasa P. An update on the pathogenesis of cholesterol gallstone disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2018;34:71–80pmid:29283909
- 3) Faillie JL, Yu OH, Yin H, Hillaire-Buys D, Barkun A, Azoulay L. Association of bile duct and gallbladder diseases with the use of incretin-based drugs in patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA Intern Med* 2016;176:1474–1481pmid:27478902
- 4) Pizzimenti V, Giandalia A, Cucinotta D, et al. Incretin-based therapy and acute cholecystitis: a review of case reports and EudraVigilance spontaneous adverse drug reaction reporting database. *J Clin Pharm Ther* 2016;41:116–118pmid:26936090
- 5) Monami M, Nreu B, Scatena A, et al. Safety issues with glucagon-like peptide-1 receptor agonists (pancreatitis, pancreatic cancer and cholelithiasis): data from randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:1233–1241pmid:28244632
- 6) European Medicines Agency. Medicines [Internet], 2019. Available from <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.
- 7) U.S. Food and Drug Administration. Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products [Internet], 2019. Available from <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>.
- 8) Erlinger S. Gallstones in obesity and weight loss. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:1347–1352pmid:11192327
- 9) Vilsbøll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, Gluud LL. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2012;344:d7771pmid:22236411
- 10) Courtney H, Nayar R, Rajeswaran C, Jandhyala R. Long-term management of type 2 diabetes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2017;10:79–87pmid:28331351
- 11) Kalra S. Follow the LEADER-liraglutide effect and action in diabetes: evaluation of cardiovascular outcome results trial. *Diabetes Ther* 2016;7:601–609pmid:27613064
- 12) Nexøe-Larsen CC, Sørensen PH, Hausner H, et al. Effects of liraglutide on gallbladder emptying: a randomized, placebo-controlled trial in adults with overweight or obesity. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:2557–2564pmid:29892986
- 13) Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311–322pmid:27295427
- 14) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Center for Biologics Evaluation and Research. Determining the extent of safety data collection needed in late-stage premarket and postapproval clinical investigations: guidance for industry [Internet], 2016. Available from <https://www.fda.gov/media/82664/download>.
- 15) Steinberg W, Tenner S. Acute pancreatitis. *N Engl J Med* 1994;330:1198–1210pmid:7811319
- 16) Steinberg WM, Buse JB, Ghorbani MLM, Ørsted DD, Nauck MA; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Amylase, lipase, and acute pancreatitis in people with type 2 diabetes treated with liraglutide: results from the LEADER randomized trial. *Diabetes Care* 2017;40:966–972pmid:28476871

- 17) Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al.; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834–1844pmid:27633186
- 18) Flint A, Kapitza C, Zdravkovic M. The once-daily human GLP-1 analogue liraglutide impacts appetite and energy intake in patients with type 2 diabetes after short-term treatment. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:958–962pmid:23551925
- 19) Njeze GE. Gallstones. *Niger J Surg* 2013;19:49–55pmid:24497751
- 20) Rehfeld JF, Knop FK, Asmar A, Madsbad S, Holst JJ, Asmar M. Cholecystokinin secretion is suppressed by glucagon-like peptide-1: clue to the mechanism of the adverse gallbladder events of GLP-1-derived drugs. *Scand J Gastroenterol* 2018;53:1429–1432pmid:30449207
- 21) Keller J, Trautmann ME, Haber H, et al. Effect of exenatide on cholecystokinin-induced gallbladder emptying in fasting healthy subjects. *Regul Pept* 2012;179:77–83pmid:22960288
- 22) Committee for Medicinal Products for Human Use. Assessment report: lyxumia [Internet], 2012. Available from http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002445/WC500140449.pdf.
- 23) Smits MM, Tonneijck L, Muskiet MH, et al. Biliary effects of liraglutide and sitagliptin, a 12-week randomized placebo-controlled trial in type 2 diabetes patients. *Diabetes Obes Metab* 2016;18:1217–1225pmid:27451030
- 24) Smits MM, van Raalte DH, Tonneijck L, Muskiet MH, Kramer MH, Cahen DL. GLP-1 based therapies: clinical implications for gastroenterologists. *Gut* 2016;65:702–711pmid:26786687
- 25) Gether IM, Nexøe-Larsen C, Knop FK. New avenues in the regulation of gallbladder motility-implications for the use of glucagon-like peptide-derived drugs. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:2463–2472pmid:30137354
- 26) Nexoe-Larsen C, Sonne DP, Knop PK, Gether IM, Nexoe-Larsen C, Sonne DP, Knop PK. Effects of glucagon-like peptides on gallbladder motility. *Ugeskr Laeger* 2018;180:V05180386
- 27) Althouse AD. Adjust for multiple comparisons? It's not that simple. *Ann Thorac Surg* 2016;101:1644–1645pmid:27106412
- 28) Agunloye AM, Adebakin AM, Adeleye JO, Ogunseyinde AO. Ultrasound prevalence of gallstone disease in diabetic patients at Ibadan, Nigeria. *Niger J Clin Pract* 2013;16:71–75pmid:23377475
- 29) Sodhi JS, Zargar SA, Khateeb S, et al. Prevalence of gallstone disease in patients with type 2 diabetes and the risk factors in North Indian population: a case control study. *Indian J Gastroenterol* 2014;33:507–511pmid:25283265