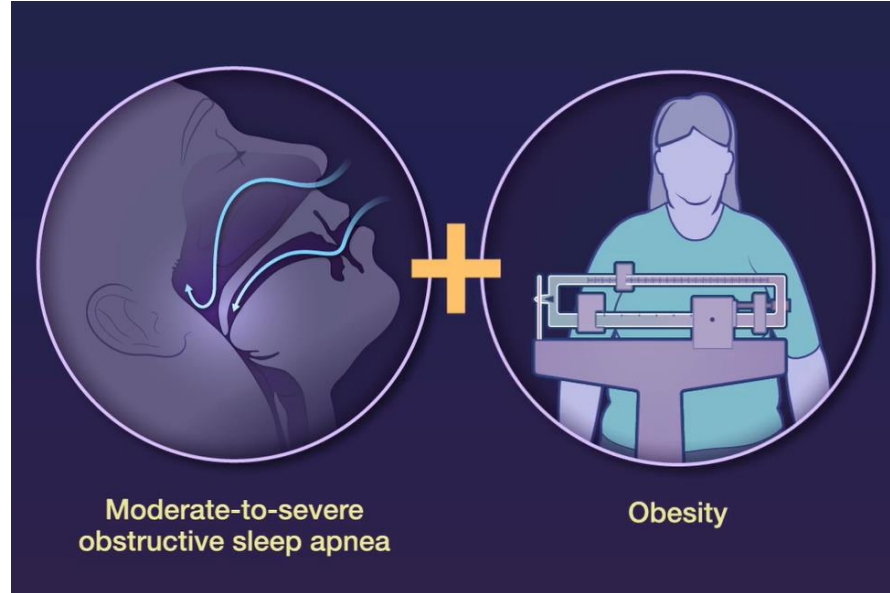


TİRZEPATİDİN OBSTRÜKTİF UYKU APNESİ VE OBEZİTE TEDAVİSİNDEKİ KULLANIMI

Moderatör : Prof. Dr. Ahmet Ursavaş
Hazırlayan : Araş. Gör. Dr. Samira Süleymanova
30.01.2025

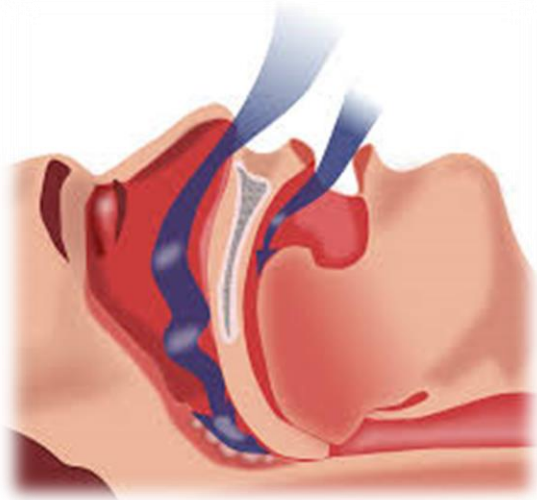


ORIGINAL ARTICLE

Tirzepatide for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea and Obesity

Atul Malhotra, M.D., Ronald R. Grunstein, M.D., Ph.D., Ingo Fietze, M.D., Terri E. Weaver, Ph.D., Susan Redline, M.D., M.P.H., Ali Azarbarzin, Ph.D., Scott A. Sands, Ph.D., Richard J. Schwab, M.D., Julia P. Dunn, M.D., Sujatro Chakladar, Ph.D., Mathijs C. Bunck, M.D., Ph.D., and Josef Bednarik, M.D., for the SURMOUNT-OSA Investigators*

OSA- Obstrüktif uyku apnesi

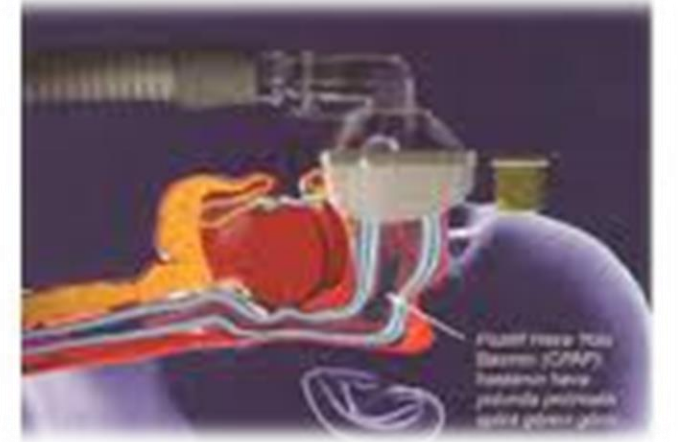


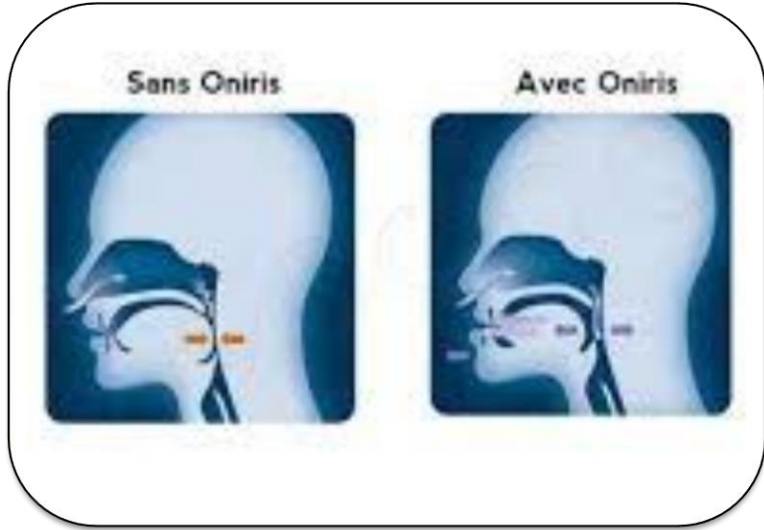
- **Obstrüktif uyku apnesi**, uyku sırasında tekrarlayan farengeal çöküşle karakterizedir ve bu durum apneler ve hipopnelere neden olur
- Gündüz uyku hali, horlama, yorgunluk gibi klinik semptomlarla seyrederek ve kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür
- Çok yaygındır ve büyük tıbbi ve ekonomik etkilere sahiptir
- Dünya nüfusunun yaklaşık %2-4'nü etkilemekte olup, bunların yaklaşık %40'ı orta ila şiddetli hastalıktan muzdariptir

Giriş - OSA tedavisi

Pozitif hava yolu basıncı (PAP) tedavisi

- Tedaviye uyumun deęişkenlięi genel etkinliğini etkileyebilir
- Rastgele kontrollü çalışmalar, PAP'nin kardiyovasküler olumsuz sonuçlar ve ölüm vakalarını azalttığını göstermede başarısız olmuştur





Mandibüler ilerletme tedavisi, genellikle PAP tedavisine uyum sağlayamayan veya buna istekli olmayan hastalarda kullanılır, ancak genel olarak çok etkili değildir



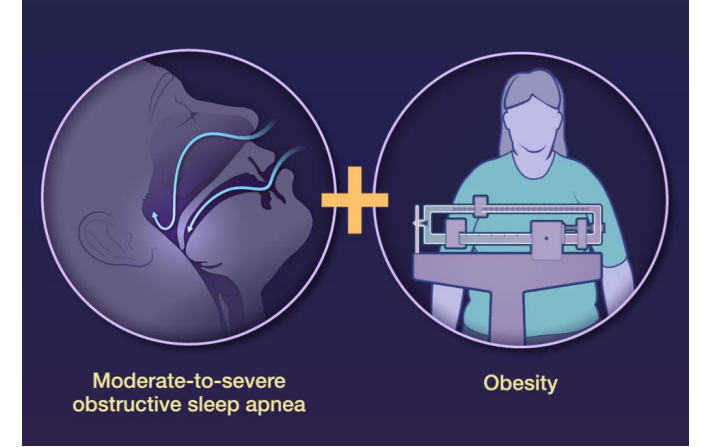
Üst hava yolu cerrahisi, hipoglossal sinir stimülasyonu da dahil olmak üzere, etkili olabilir ancak invaziv bir seçenektir ve yalnızca seçilmiş hastalar için uygun olabilir



Obstrüktif uyku apnesinin tedavisi için onaylanmış herhangi bir **farmasötik müdahale bulunmamaktadır**

Obezite ve OSA

- Aşırı vücut yağı, obstrüktif uyku apnesi ve bu hastalığın komplikasyonları için önemli, reversible etiyolojik risk faktörüdür
- Çeşitli çalışmalarda OSA'lı hastaların %60-70'inin obez olduğu gösterilmiştir ve orta-ağır OSA'nın da %58'inin obeziteye bağlı olduğu tahmin edilmektedir
- Başka bir çalışmada, obez ve morbid obez hastaların OUAS semptomları açısından karşılaştırıldığında, morbid obezlerde horlama oranı %86.8, tanıklı apne %67.3 olarak bulunmuştur
- O'Keefe polisomnografi kullanılarak yapılan bir çalışmada preop obezite cerrahisi hastalarında OSA %88 olarak rapor edilmiştir



Obezite ve OSA ilişkisi :

- Kliniğimizde yapılan çalışmada 119 olgu değerlendirildi. 119 olgudan 44'ünde (%36.9) fazla kilo (VKİ: 26-30), 48'inde (%40.5) obezite (VKİ>30) vardı
- BMI: 25 kg/m² alındığında bu oran %77 olarak bulunmuştur

Obstrüktif uyku apnesi sendromu olan hastalarda obezite ve kardiyovasküler hastalıkların değerlendirilmesi

Toraks Dergisi

Yıl : 2004 Cilt : 5 Sayı : 2 Sayfa : 79-83 Metin Dili : Türkçe

 Ahmet URSAVAŞ *Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye,*

 Kasım GÖKTAŞ

Selçuk Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya, Türkiye,

 Levent SÜTÇİGİL *GATA Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye,*

 Fuat ÖZGEN *GATA Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye*

Obezite tedavisi

Tıbbi beslenme (diyet) tedavisi

Egzersiz Tedavisi

Davranış değişikliği tedavisi

Cerrahi tedavi

Farmakolojik tedavi

Obezite tedavisi

Tıbbi beslenme (diyet) tedavisi

Egzersiz Tedavisi

Davranış değişikliği tedavisi

Cerrahi tedavi

Farmakolojik tedavi

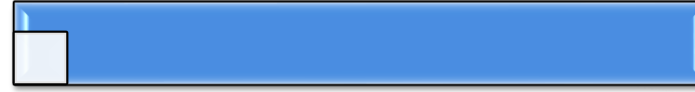
Cerrahi tedavi :

Restriktif prosedürler



- Vertikal band gastroplasti
- Sleeve gastrektomi
- Ayarlanabilir silastik gastrik band

Malabsorbantif prosedürler



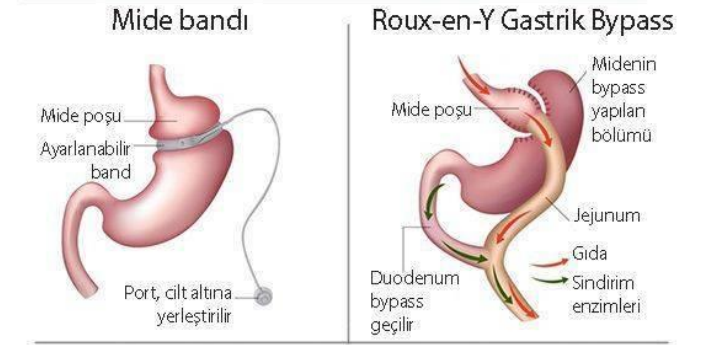
- Biliopankreatik diversiyon
- Duodenal switch

Kombine prosedürler

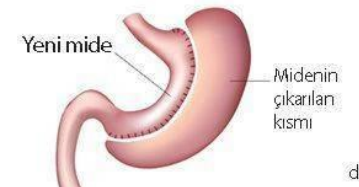


- Roux-n-Y gastrik bypass

Obezite Cerrahisinde en sık tercih edilen 3 yöntem



Sleeve Gastrektomi (Tüp Mide Ameliyatı)



Cerrahi tedavi :

- Postop OSAS'da %88 iyileşme rapor edilmiştir
- Preop CPAP kullanan hastaların postop 6.ayda sadece %3'nün CPAP kullanmaya devam ettiği görülmüştür

BARIATRİK CERRAHİ VE OSAS Bariatric Surgery and Osas

Yıl 2018, Uyku Hastalıkları Özel Sayı, 58 - 60, 27.04.2018

Ergin Arslan , Mesut Sipahi ? Tutkun Talih ?

Farmakolojik tedavi



Santral etkili antiobezite ilaçları

Diyabet tedavisinde kullanılan antiobezite ilaçları

Periferik etkili antiobezite ilaçları

Güncel ilaçlar

- **Tirzepatid**

Tirzepatid



GIP reseptörü ve GLP-1 reseptör agonistidir. Albümin bağlanmasını sağlayan ve yarı ömrünü uzatan, C20 yağ diasit kısmına sahip, 39 amino asitle modifiye edilmiş bir peptiddir

Birinci ve ikinci faz insülin sekresyonunu arttırır ve her ikisi de glikoza bağımlı bir şekilde glukagon seviyelerini azaltır. 28 haftalık tedaviden sonra insülin duyarlılığını artırır

Açlık ve tokluk glukagon konsantrasyonlarını azaltır

Mide boşalmasını geciktirir. Gecikme ilk dozdan sonra en fazla olur ve bu etki zamanla azalır

Yemek sonrası glikoz emilimini yavaşlatır ve yemek sonrası glikozu azaltır

- Obstrüktif uyku apnesi ve obeziteye sahip yetişkinlerin tedavisinde Tirzepatidin güvenliğini ve etkinliğini değerlendiren SURMOUNT-OSA faz 3 denemelerinin sonuçlarını raporlayacağız

Çalışma Tasarımı

- SURMOUNT-OSA, 52 hafta süren, faz 3, çok merkezli, paralel grup, çift kör, randomize, kontrollü iki çalışmadır
- Bu çalışmalar, orta ila şiddetli obstrüktif uyku apnesi ve obezitesi olan yetişkinlerde haftalık tirzepatidin (10 mg veya 15 mg) maksimum tolere edilebilir dozunun etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmek amacıyla 9 ülkede 60 merkezde gerçekleştirilmiştir



SURMOUNT-OSA ana protokolüne iki katılımcı grubu dahil edilmiştir:

1

Grup 1- PAP tedavisini kullanamayan veya kullanmaya isteksiz olan katılımcılar

2

Grup 2- tarama sırasında en az 3 ardışık ay boyunca PAP tedavisi kullanan ve çalışmanın süresince PAP tedavisini sürdürmeyi planlayan katılımcıları içermektedir

Katılımcılar:



Dahiledilme kriterleri:

- Orta ila şiddetli obstrüktif uyku apnesi (AHI ≥ 15 olay/saat)
- Obezite (vücut kitle indeksi BMI ≥ 30 [Japonya'da ≥ 27]) tanısı almış yetişkinler



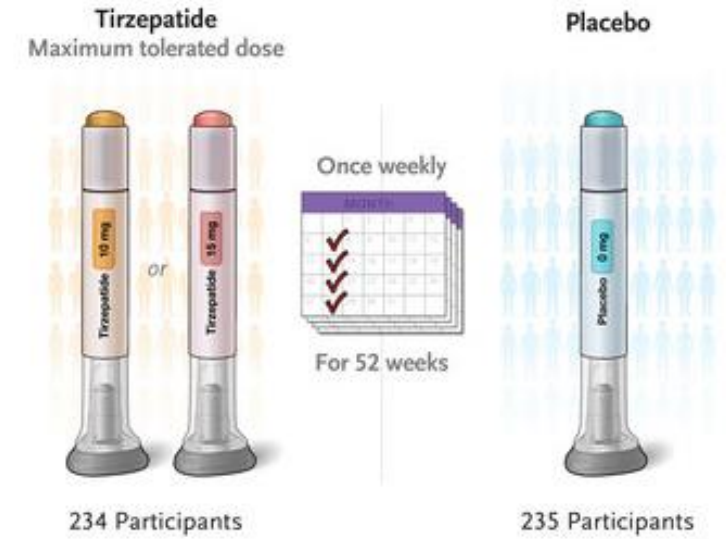
Dışlama kriterleri:

- Tip 1 veya tip 2 diyabet varlığı
- Tarama öncesi son 3 ay içinde katılımcının bildirdiği 5 kg'dan fazla vücut ağırlığı değişikliği
- Uyku apnesi veya obezite için planlanan cerrahi müdahale
- Santral veya karışık uyku apnesi tanısı
- Büyük kraniyofasiyal anormallikler



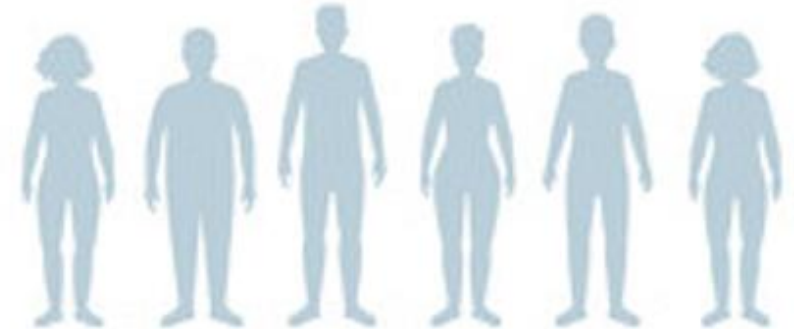
Deneme Prosedürleri:

- Katılımcılar rastgele olarak 1:1 oranında tirzepatidi veya placeboyu haftada bir kez subkutan enjeksiyonla almak üzere ayrılmıştır
- Enjeksiyonlar, tek dozlu kalem otoenjektörü kullanılarak yapılmıştır
- Tirzepatidin başlangıç dozu haftada bir 2.5 mg idi ve doz arttırma döneminde, katılımcı maksimum tolere edilebilir doz olan 10 mg veya 15 mg'a ulaşana kadar her 4 haftada bir 2.5 mg artırıldı
- Katılımcılara, sağlıklı beslenme ve günde en az 500 kilokalori açık, haftada en az 150 dakika fiziksel aktivite yapılması konusunda danışmanlık oturumları verilmiştir



Deneme Prosedürleri:

- Erkeklerin kaydı %70 ile sınırlı tutulmuş, böylece kadınların yeterli temsili sağlanmıştır. Katılımcılar, araştırmacılar ve sponsor, hangi deneme grubuna atandıklarını bilmemekte
- Katılımcıların, 20 haftaya kadar doz arttırma dönemi ve 4 haftalık güvenlik izleme süresi içeren planlı 52 haftalık bir süre boyunca tirzepatidi veya placebo alması gerekmektedir



Deneme Prosedürleri:

- AHI, 20. hafta ve 52. hafta taramaları sırasında laboratuvar polisomnografisi ile ölçüldü
- Polisomnografik çalışmalardan elde edilen veriler, hipopnelerin tanımlanmasında Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi kuralı 1B kullanılarak merkezi olarak puanlandı (bu kural, hava akışında $\geq\%30$ azalma ve ≥ 10 saniye süren oksijen desatürasyonu ile birlikte $\geq\%4$ oksijen düşüşü tanımlar)

AASM clarifies hypopnea scoring criteria

1B. Score a respiratory event as a hypopnea if ALL of the following criteria are met:

- a. The peak signal excursions drop by $\geq 30\%$ of pre-event baseline using nasal pressure (diagnostic study), PAP device flow (titration study), or an alternative hypopnea sensor (diagnostic study).
- b. The duration of the $\geq 30\%$ drop in signal excursion is ≥ 10 seconds.
- c. There is a $\geq 4\%$ oxygen desaturation from pre-event baseline.

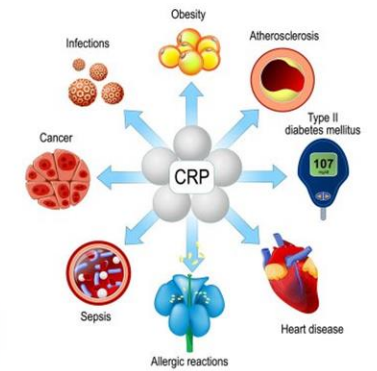
Sonlanım noktaları ve Deęerlendirmeler:

- **Primer sonlanım noktası :**
 - bazal AHI'deki deęişiklikti
- **Sekonder sonlanım noktası :**
 - AHI'de en az %50 düşüş olan katılımcıların oranı
 - Katılımcıların vücut ağırlığındaki değişikliklerin yüzdesi
 - AHI'si saatte 5'ten az olan veya AHI'si 5-14 arasında olan ve Epworth Uykululuk Ölçeęi (ESS) üzerinde 10 veya daha düşük puan alan katılımcıların oranı



Sekonder sonlanım noktası :

- Uyku apnesine özgü hipoksik yükteki değişiklik
- Sistolik kan basıncındaki değişiklik ve Yüksek Hassasiyetli C-Reaktif Protein (hsCRP) konsantrasyonundaki değişiklik idi



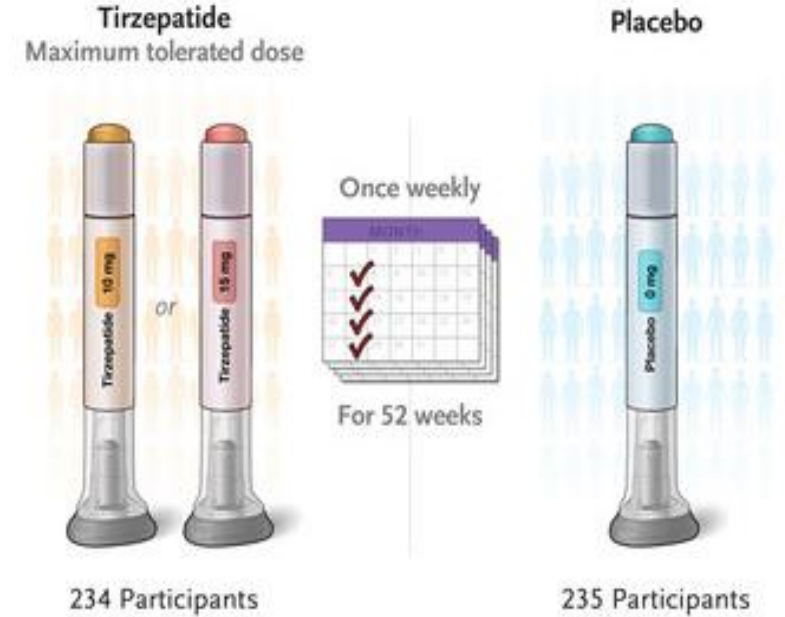
Katılımcılar

Denemeler, 21 Haziran 2022 ile 29 Mart 2024 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir

Toplamda, 469 katılımcı rastgele olarak tirzepatid veya placebo alacak şekilde atanmıştır: Grup 1'de 234 katılımcı, Grup 2'de ise 235 katılımcı

Genel olarak, katılımcıların %82.9'u denemeyi tamamlamıştır (tirzepatid gruplarında %91.5, placebo gruplarında ise %74.4). Katılımcıların %79.7'si atandığı tedavi rejimine uymuştur (tirzepatid gruplarında %87.6, placebo gruplarında ise %71.9)

Katılımcıların demografik ve başlangıç özellikleri tabloda gösterilmiştir



Tablo 1

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Participants at Baseline.^a

Characteristic	Trial 1			Trial 2		
	Tirzepatide (N=114)	Placebo (N=120)	Total (N=234)	Tirzepatide (N=120)	Placebo (N=115)	Total (N=235)
Age — yr	47.3±11.0	48.4±11.9	47.9±11.5	50.8±10.7	52.7±11.3	51.7±11.0
<50 yr	63 (55.3)	62 (51.7)	125 (53.4)	54 (45.0)	45 (39.1)	99 (42.1)
≥50 yr	51 (44.7)	58 (48.3)	109 (46.6)	66 (55.0)	70 (60.9)	136 (57.9)
Female sex — no. (%)	36 (31.6)	41 (34.2)	77 (32.9)	33 (27.5)	32 (27.8)	65 (27.7)
Race or ethnic group — no. (%)						
American Indian or Alaska Native	9 (7.9)	9 (7.5)	18 (7.7)	10 (8.3)	9 (7.9)	19 (8.1)
Asian	23 (20.2)	24 (20.0)	47 (20.1)	17 (14.2)	16 (14.0)	33 (14.1)
Black or African American	6 (5.3)	7 (5.8)	13 (5.6)	8 (6.7)	3 (2.6)	11 (4.7)
White	74 (64.9)	80 (66.7)	154 (65.8)	85 (70.8)	86 (75.4)	171 (73.1)
Multiple	2 (1.8)	0	2 (0.9)	—	—	—
Hispanic or Latino	51 (44.7)	47 (39.2)	98 (41.9)	38 (31.7)	38 (33.0)	76 (32.3)
Body weight — kg	116.7±24.6	112.8±22.6	114.7±23.7	115.8±21.5	115.1±22.7	115.5±22.0
Body-mass index						
Mean value	39.7±7.3	38.6±6.7	39.1±7.0	38.6±6.1	38.7±6.0	38.7±6.0
Distribution — no. (%) [†]						
<35	33 (28.9)	44 (36.7)	77 (32.9)	33 (27.7)	33 (28.9)	66 (28.3)
≥35 to <40	39 (34.2)	35 (29.2)	74 (31.6)	47 (39.5)	41 (36.0)	88 (37.8)
≥40	42 (36.8)	41 (34.2)	83 (35.5)	39 (32.8)	40 (35.1)	79 (33.9)
Waist circumference — cm	122.6±16.6	119.8±14.8	121.2±15.7	120.7±13.1	121.0±14.0	120.9±13.5
AHI — events/hr	52.9±30.5	50.1±31.5	51.5±31.0	46.1±22.4	53.1±30.2	49.5±26.7
Obstructive sleep apnea severity — no. (%) [‡]						
No apnea	0	1 (0.8)	1 (0.4)	—	—	—
Mild: AHI <15 events/hr	1 (0.9)	2 (1.7)	3 (1.3)	0	2 (1.8)	2 (0.9)
Moderate: AHI ≥15 events/hr	39 (34.2)	43 (36.1)	82 (35.2)	35 (29.4)	37 (32.5)	72 (30.9)
Severe: AHI ≥30 events/hr	74 (64.9)	73 (61.3)	147 (63.1)	84 (70.6)	75 (65.8)	159 (68.2)
Missing data	0	1 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.8)	1 (0.9)	2 (0.9)
PROMIS Sleep-related Impairment T score [§]	53.2±7.5	54.3±8.5	53.8±8.1	55.3±8.4	55.0±9.5	55.2±8.9
PROMIS Sleep Disturbance T score [¶]	53.8±6.0	53.5±7.4	53.6±6.7	56.0±7.6	55.7±7.6	55.9±7.6
ESS score	10.3±5.3	10.8±5.2	10.6±5.3	10.8±4.6	9.5±4.4	10.2±4.5
Sleep apnea-specific hypoxic burden — % min/hr ^{••}	153.6 (102.7)	137.8 (104.1)	145.3 (103.4)	132.2 (83.4)	142.1 (112.5)	137.0 (97.5)
Systolic blood pressure — mm Hg	128.4±12.2	130.3±10.7	129.4±11.5	130.5±14.3	130.5±12.8	130.5±13.5
Diastolic blood pressure — mm Hg	83.7±8.9	84.0±8.6	83.8±8.7	83.2±8.2	80.5±8.6	81.8±8.5
Hypertension — no. (%)	84 (73.7)	93 (77.5)	177 (75.6)	91 (75.8)	91 (79.1)	182 (77.4)
hsCRP concentration — mg/liter ^{††}	3.5 (120.0)	3.6 (124.6)	3.5 (122.0)	3.0 (124.3)	2.7 (127.5)	2.8 (125.8)
Prediabetes — no. (%)	74 (64.9)	78 (65.0)	152 (65.0)	69 (57.5)	64 (55.7)	133 (56.6)
Glycated hemoglobin — %	5.69±0.37	5.64±0.35	5.67±0.36	5.62±0.37	5.65±0.44	5.63±0.41
Dyslipidemia — no. (%)	91 (79.8)	98 (81.7)	189 (80.8)	100 (83.3)	97 (84.3)	197 (83.8)

Table 1

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Participants at Baseline.*

Characteristic	Trial 1			Trial 2		
	Tirzepatide (N=114)	Placebo (N=120)	Total (N=234)	Tirzepatide (N=120)	Placebo (N=115)	Total (N=235)
Age — yr	47.3±11.0	48.4±11.9	47.9±11.5	50.8±10.7	52.7±11.3	51.7±11.0
<50 yr	63 (55.3)	62 (51.7)	125 (53.4)	54 (45.0)	45 (39.1)	99 (42.1)
≥50 yr	51 (44.7)	58 (48.3)	109 (46.6)	66 (55.0)	70 (60.9)	136 (57.9)
Female sex — no. (%)	36 (31.6)	41 (34.2)	77 (32.9)	33 (27.5)	32 (27.8)	65 (27.7)
Race or ethnic group — no. (%)						
American Indian or Alaska Native	9 (7.9)	9 (7.5)	18 (7.7)	10 (8.3)	9 (7.9)	19 (8.1)
Asian	23 (20.2)	24 (20.0)	47 (20.1)	17 (14.2)	16 (14.0)	33 (14.1)
Black or African American	6 (5.3)	7 (5.8)	13 (5.6)	8 (6.7)	3 (2.6)	11 (4.7)
White	74 (64.9)	80 (66.7)	154 (65.8)	85 (70.8)	86 (75.4)	171 (73.1)
Multiple	2 (1.8)	0	2 (0.9)	—	—	—
Hispanic or Latino	51 (44.7)	47 (39.2)	98 (41.9)	38 (31.7)	38 (33.0)	76 (32.3)
Body weight — kg	116.7±24.6	112.8±22.6	114.7±23.7	115.8±21.5	115.1±22.7	115.5±22.0
Body-mass index						
Mean value	39.7±7.3	38.6±6.7	39.1±7.0	38.6±6.1	38.7±6.0	38.7±6.0
Distribution — no. (%)†						
<35	33 (28.9)	44 (36.7)	77 (32.9)	33 (27.7)	33 (28.9)	66 (28.3)
≥35 to <40	39 (34.2)	35 (29.2)	74 (31.6)	47 (39.5)	41 (36.0)	88 (37.8)
≥40	42 (36.8)	41 (34.2)	83 (35.5)	39 (32.8)	40 (35.1)	79 (33.9)
No apnea	0	1 (0.8)	1 (0.4)	—	—	—
Mild: AHI <15 events/hr	1 (0.9)	2 (1.7)	3 (1.3)	0	2 (1.8)	2 (0.9)
Moderate: AHI ≥15 events/hr	39 (34.2)	43 (36.1)	82 (35.2)	35 (29.4)	37 (32.5)	72 (30.9)
Severe: AHI ≥30 events/hr	74 (64.9)	73 (61.3)	147 (63.1)	84 (70.6)	75 (65.8)	159 (68.2)
Missing data	0	1 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.8)	1 (0.9)	2 (0.9)
PROMIS Sleep-related Impairment T score‡	53.2±7.5	54.3±8.5	53.8±8.1	55.3±8.4	55.0±9.5	55.2±8.9
PROMIS Sleep Disturbance T score¶	53.8±6.0	53.5±7.4	53.6±6.7	56.0±7.6	55.7±7.6	55.9±7.6
ESS score‡	10.3±5.3	10.8±5.2	10.6±5.3	10.8±4.6	9.5±4.4	10.2±4.5
Sleep apnea-specific hypoxic burden — % min/hr**	153.6 (102.7)	137.8 (104.1)	145.3 (103.4)	132.2 (83.4)	142.1 (112.5)	137.0 (97.5)
Systolic blood pressure — mm Hg	128.4±12.2	130.3±10.7	129.4±11.5	130.5±14.3	130.5±12.8	130.5±13.5
Diastolic blood pressure — mm Hg	83.7±8.9	84.0±8.6	83.8±8.7	83.2±8.2	80.5±8.6	81.8±8.5
Hypertension — no. (%)	84 (73.7)	93 (77.5)	177 (75.6)	91 (75.8)	91 (79.1)	182 (77.4)
hsCRP concentration — mg/liter††	3.5 (120.0)	3.6 (124.6)	3.5 (122.0)	3.0 (124.3)	2.7 (127.5)	2.8 (125.8)
Prediabetes — no. (%)	74 (64.9)	78 (65.0)	152 (65.0)	69 (57.5)	64 (55.7)	133 (56.6)
Glycated hemoglobin — %	5.69±0.37	5.64±0.35	5.67±0.36	5.62±0.37	5.65±0.44	5.63±0.41
Dyslipidemia — no. (%)	91 (79.8)	98 (81.7)	189 (80.8)	100 (83.3)	97 (84.3)	197 (83.8)

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Participants at Baseline.*

Characteristic	Trial 1			Trial 2		
	Tirzepatide (N=114)	Placebo (N=120)	Total (N=234)	Tirzepatide (N=120)	Placebo (N=115)	Total (N=235)
Age — yr	47.3±11.0	48.4±11.9	47.9±11.5	50.8±10.7	52.7±11.3	51.7±11.0
<50 yr	63 (55.3)	62 (51.7)	125 (53.4)	54 (45.0)	45 (39.1)	99 (42.1)
>50 yr	51 (44.7)	58 (48.3)	109 (46.6)	66 (55.0)	70 (60.9)	136 (57.9)
Female sex — no. (%)	36 (31.6)	41 (34.2)	77 (32.9)	33 (27.5)	32 (27.8)	65 (27.7)
Race or ethnic group — no. (%)						
American Indian or Alaska Native	9 (7.9)	9 (7.5)	18 (7.7)	10 (8.3)	9 (7.9)	19 (8.1)
Asian	23 (20.2)	24 (20.0)	47 (20.1)	17 (14.2)	16 (14.0)	33 (14.1)
Black or African American	6 (5.3)	7 (5.8)	13 (5.6)	8 (6.7)	3 (2.6)	11 (4.7)
White	74 (64.9)	80 (66.7)	154 (65.8)	85 (70.8)	86 (75.4)	171 (73.1)
Multiple	2 (1.8)	0	2 (0.9)	—	—	—
Hispanic or Latino	51 (44.7)	47 (39.2)	98 (41.9)	38 (31.7)	38 (33.0)	76 (32.3)
Body weight — kg	116.7±24.6	112.8±22.6	114.7±23.7	115.8±21.5	115.1±22.7	115.5±22.0
Body-mass index						
Mean value	39.7±7.3	38.6±6.7	39.1±7.0	38.6±6.1	38.7±6.0	38.7±6.0
Distribution — no. (%)†						
<35	33 (28.9)	44 (36.7)	77 (32.9)	33 (27.7)	33 (28.9)	66 (28.3)
≥35 to <40	39 (34.2)	35 (29.2)	74 (31.6)	47 (39.5)	41 (36.0)	88 (37.8)
≥40	42 (36.8)	41 (34.2)	83 (35.5)	39 (32.8)	40 (35.1)	79 (33.9)

Characteristic	Trial 1			Trial 2		
	Tirzepatide (N=114)	Placebo (N=120)	Total (N=234)	Tirzepatide (N=120)	Placebo (N=115)	Total (N=235)
Waist circumference — cm	122.6±16.6	119.8±14.8	121.2±15.7	120.7±13.1	121.0±14.0	120.9±13.5
AHI — events/hr	52.9±30.5	50.1±31.5	51.5±31.0	46.1±22.4	53.1±30.2	49.5±26.7
Obstructive sleep apnea severity — no. (%)‡						
No apnea	0	1 (0.8)	1 (0.4)	—	—	—
Mild: AHI <15 events/hr	1 (0.9)	2 (1.7)	3 (1.3)	0	2 (1.8)	2 (0.9)
Moderate: AHI ≥15 events/hr	39 (34.2)	43 (36.1)	82 (35.2)	35 (29.4)	37 (32.5)	72 (30.9)
Severe: AHI ≥30 events/hr	74 (64.9)	73 (61.3)	147 (63.1)	84 (70.6)	75 (65.8)	159 (68.2)
Missing data	0	1 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.8)	1 (0.9)	2 (0.9)
PROMIS Sleep-related Impairment T score§	53.2±7.5	54.3±8.5	53.8±8.1	55.3±8.4	55.0±9.5	55.2±8.9
PROMIS Sleep Disturbance T score¶	53.8±6.0	53.5±7.4	53.6±6.7	56.0±7.6	55.7±7.6	55.9±7.6
ESS score	10.3±5.3	10.8±5.2	10.6±5.3	10.8±4.6	9.5±4.4	10.2±4.5
Sleep apnea-specific hypoxic burden — % min/hr**	153.6 (102.7)	137.8 (104.1)	145.3 (103.4)	132.2 (83.4)	142.1 (112.5)	137.0 (97.5)
Systolic blood pressure — mm Hg	128.4±12.2	130.3±10.7	129.4±11.5	130.5±14.3	130.5±12.8	130.5±13.5
Diastolic blood pressure — mm Hg	83.7±8.9	84.0±8.6	83.8±8.7	83.2±8.2	80.5±8.6	81.8±8.5
Hypertension — no. (%)	84 (73.7)	93 (77.5)	177 (75.6)	91 (75.8)	91 (79.1)	182 (77.4)
hsCRP concentration — mg/liter††	3.5 (120.0)	3.6 (124.6)	3.5 (122.0)	3.0 (124.3)	2.7 (127.5)	2.8 (125.8)
Prediabetes — no. (%)	74 (64.9)	78 (65.0)	152 (65.0)	69 (57.5)	64 (55.7)	133 (56.6)
Glycated hemoglobin — %	5.69±0.37	5.64±0.35	5.67±0.36	5.62±0.37	5.65±0.44	5.63±0.41
Dyslipidemia — no. (%)	91 (79.8)	98 (81.7)	189 (80.8)	100 (83.3)	97 (84.3)	197 (83.8)

Uykuda Solunum Bozukluğu ile İlgili Sonuçlar:

- Grup 1 tedavi rejimi için, 52. haftadaki AHI değişikliği, tirzepatid ile saatte -25.3 olay ve placebo ile saatte -5.3 olay olarak bulunmuş, bu da tahmin edilen tedavi farkı olarak saatte -20.0 olay olarak hesaplanmıştır ($P < 0.001$)

- Grup 2 tedavi rejimi için, 52. haftadaki AHI değişikliği tirzepatid ile saatte -29.3 olay ve placebo ile saatte -5.5 olay olarak bulunmuş, bu da tahmin edilen tedavi farkı olarak saatte -23.8 olay olarak hesaplanmıştır ($P < 0.001$)

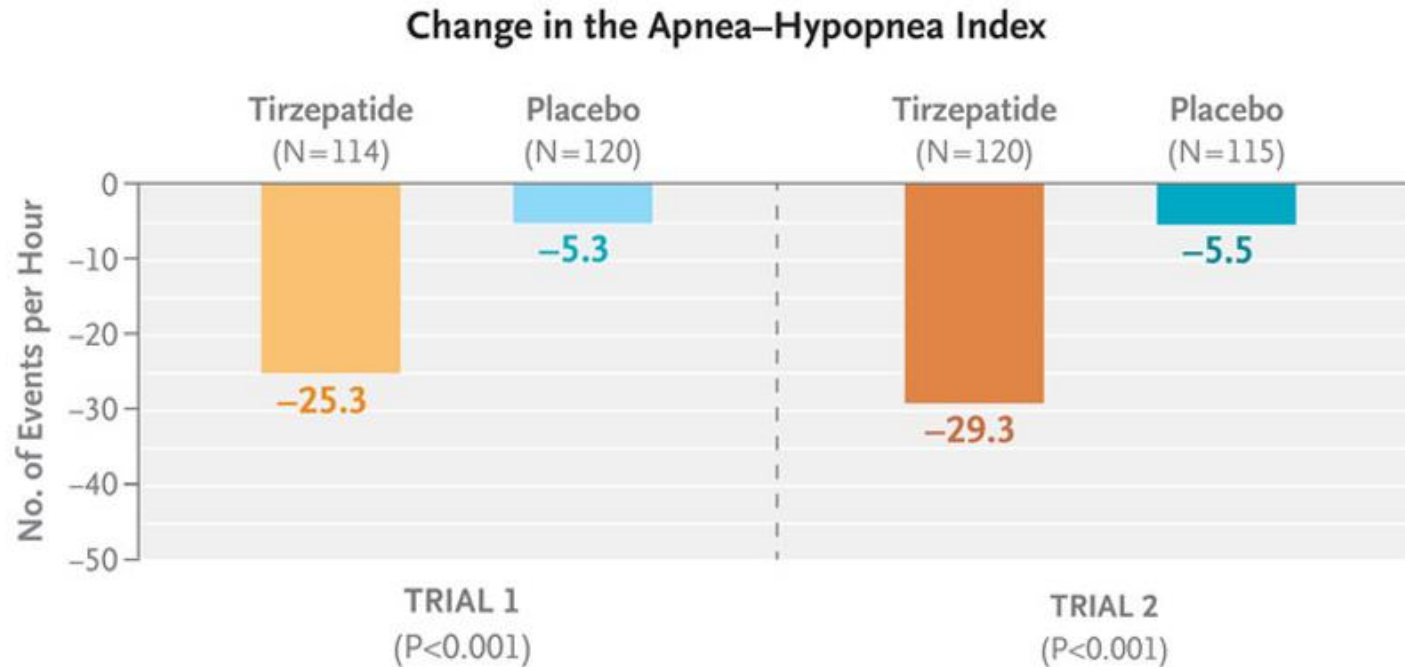
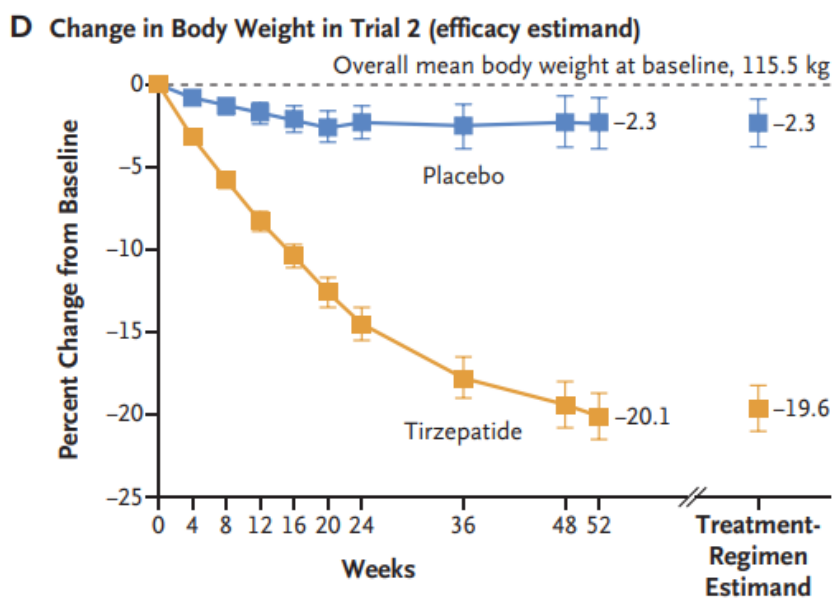
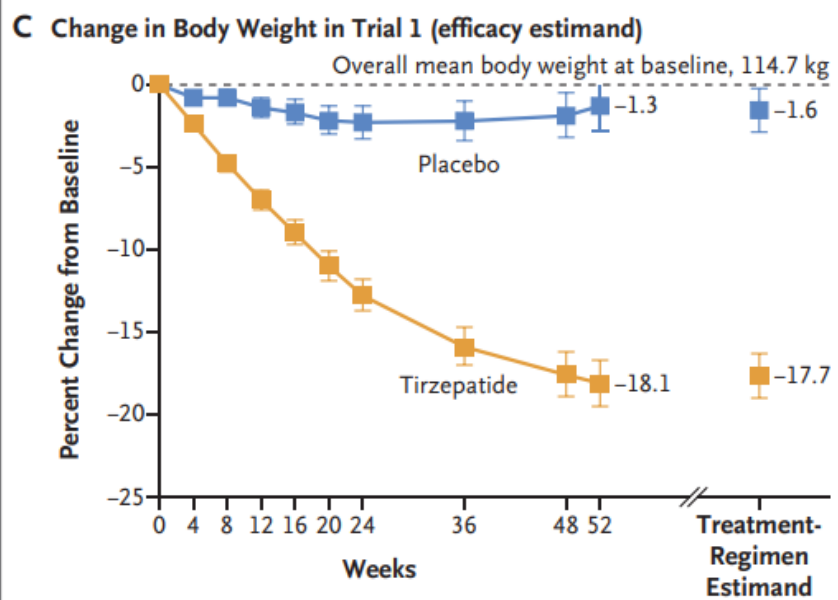
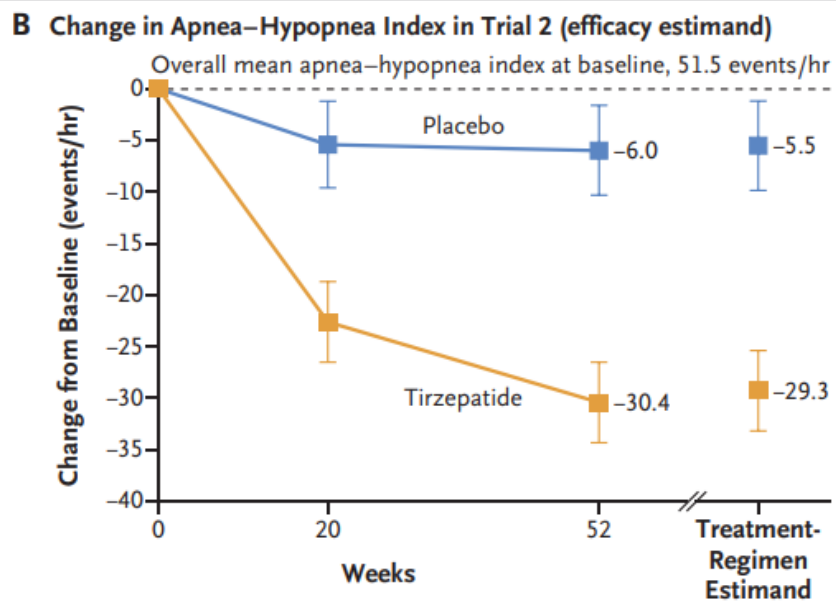
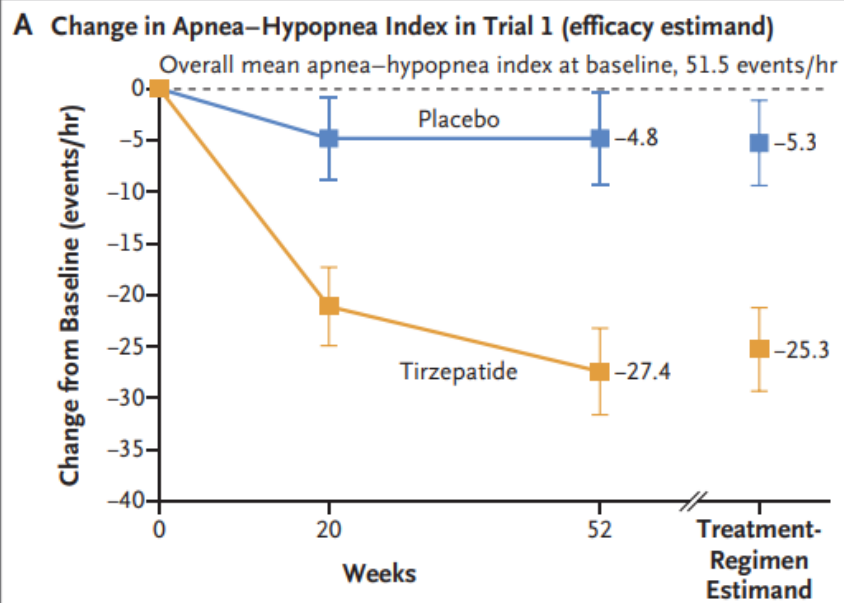


Table 2. Primary and Key Secondary End Points According to Trial Group for the Treatment-Regimen Estimand.*

End Point	Trial 1			Trial 2		
	Tirzepatide N=114	Placebo N=120	Estimated Treatment Difference or Relative Risk (95% CI)†	Tirzepatide N=120	Placebo N=115	Estimated Treatment Difference or Relative Risk (95% CI)†
Primary end point						
Change in AHI (95% CI) — no. of events/hr	-25.3 (-29.3 to -21.2)	-5.3 (-9.4 to -1.1)	-20.0 (-25.8 to -14.2)	-29.3 (-33.2 to -25.4)	-5.5 (-9.9 to -1.2)	-23.8 (-29.6 to -17.9)
Key secondary end points						
Percent change in AHI (95% CI)	-50.7 (-62.3 to -39.1)	-3.0 (-16.9 to 10.9)	-47.7 (-65.8 to -29.6)	-58.7 (-69.1 to -48.4)	-2.5 (-16.2 to 11.2)	-56.2 (-73.7 to -38.7)
Reduction of ≥50% in AHI events at wk 52 — no. (%)	70 (61.2)	23 (19.0)	3.3 (2.1 to 5.1)	86 (72.4)	27 (23.3)	3.1 (2.1 to 4.5)
AHI of <5 or AHI of 5 to 14 with ESS <10 at wk 52 — no. (%)	48 (42.2)	19 (15.9)	2.9 (1.8 to 4.8)	60 (50.2)	16 (14.3)	3.3 (2.0 to 5.4)
Percent change in body weight (95% CI)	-17.7 (-19.0 to -16.3)	-1.6 (-2.9 to -0.2)	-16.1 (-18.0 to -14.2)	-19.6 (-21.0 to -18.2)	-2.3 (-3.8 to -0.9)	-17.3 (-19.3 to -15.3)
Change in hsCRP concentration at wk 52 (95% CI) — mg/liter	-1.4 (-1.7 to -1.1)	-0.7 (-1.1 to -0.3)	-0.7 (-1.2 to -0.2)	-1.4 (-1.6 to -1.1)	-0.3 (-0.8 to 0.1)	-1.0 (-1.6 to -0.5)
Change in sleep apnea-specific hypoxic burden at wk 52 (95% CI) — % min/hr	-95.2 (-103.2 to -87.2)	-25.1 (-44.3 to -5.9)	-70.1 (-90.9 to -49.3)	-103.0 (-110.3 to -95.6)	-41.7 (-63.9 to -19.5)	-61.3 (-84.7 to -37.9)
Change in systolic blood pres- sure at wk 48 (95% CI) — mm Hg	-9.5 (-11.5 to -7.5)	-1.8 (-3.9 to 0.2)	-7.6 (-10.5 to -4.8)	-7.6 (-9.7 to -5.6)	-3.9 (-6.3 to -1.6)	-3.7 (-6.8 to -0.7)
Additional secondary end point‡						
Change in diastolic blood pres- sure at wk 48 (95% CI) — mm Hg	-4.9 (-6.4 to -3.5)	-2.1 (-3.6 to -0.6)	-2.8 (-5.0 to -0.7)	-3.3 (-4.7 to -1.9)	-2.2 (-3.8 to -0.6)	-1.1 (-3.2 to 1.0)

Table 2. Primary and Key Secondary End Points According to Trial Group for the Treatment-Regimen Estimand.*

End Point	Trial 1			Trial 2		
	Tirzepatide N=114	Placebo N=120	Estimated Treatment Difference or Relative Risk (95% CI)†	Tirzepatide N=120	Placebo N=115	Estimated Treatment Difference or Relative Risk (95% CI)†
Primary end point						
Change in AHI (95% CI) — no. of events/hr	-25.3 (-29.3 to -21.2)	-5.3 (-9.4 to -1.1)	-20.0 (-25.8 to -14.2)	-29.3 (-33.2 to -25.4)	-5.5 (-9.9 to -1.2)	-23.8 (-29.6 to -17.9)
Key secondary end points						
Percent change in AHI (95% CI)	-50.7 (-62.3 to -39.1)	-3.0 (-16.9 to 10.9)	-47.7 (-65.8 to -29.6)	-58.7 (-69.1 to -48.4)	-2.5 (-16.2 to 11.2)	-56.2 (-73.7 to -38.7)
Reduction of ≥50% in AHI events at wk 52 — no. (%)	70 (61.2)	23 (19.0)	3.3 (2.1 to 5.1)	86 (72.4)	27 (23.3)	3.1 (2.1 to 4.5)
AHI of <5 or AHI of 5 to 14 with ESS ≤10 at wk 52 — no. (%)	48 (42.2)	19 (15.9)	2.9 (1.8 to 4.8)	60 (50.2)	16 (14.3)	3.3 (2.0 to 5.4)
Percent change in body weight (95% CI)	-17.7 (-19.0 to -16.3)	-1.6 (-2.9 to -0.2)	-16.1 (-18.0 to -14.2)	-19.6 (-21.0 to -18.2)	-2.3 (-3.8 to -0.9)	-17.3 (-19.3 to -15.3)
Change in hsCRP concentration at wk 52 (95% CI) — mg/liter	-1.4 (-1.7 to -1.1)	-0.7 (-1.1 to -0.3)	-0.7 (-1.2 to -0.2)	-1.4 (-1.6 to -1.1)	-0.3 (-0.8 to 0.1)	-1.0 (-1.6 to -0.5)
Change in sleep apnea-specific hypoxic burden at wk 52 (95% CI) — % min/hr	-95.2 (-103.2 to -87.2)	-25.1 (-44.3 to -5.9)	-70.1 (-90.9 to -49.3)	-103.0 (-110.3 to -95.6)	-41.7 (-63.9 to -19.5)	-61.3 (-84.7 to -37.9)
Change in systolic blood pres- sure at wk 48 (95% CI) — mm Hg	-9.5 (-11.5 to -7.5)	-1.8 (-3.9 to 0.2)	-7.6 (-10.5 to -4.8)	-7.6 (-9.7 to -5.6)	-3.9 (-6.3 to -1.6)	-3.7 (-6.8 to -0.7)
Additional secondary end point‡						
Change in diastolic blood pres- sure at wk 48 (95% CI) — mm Hg	-4.9 (-6.4 to -3.5)	-2.1 (-3.6 to -0.6)	-2.8 (-5.0 to -0.7)	-3.3 (-4.7 to -1.9)	-2.2 (-3.8 to -0.6)	-1.1 (-3.2 to 1.0)



Güvenlik

- Tirzepatid veya placebo alan katılımcılarda meydana gelen advers olaylar, Çalışma 1'de tirzepatidi alan katılımcıların %79.8'inde ve placebo alan katılımcıların %76.7'sinde rapor edilmiştir
- Çalışma 2'de ise tirzepatidi alan katılımcıların %83.2'sinde ve placebo alan katılımcıların %72.8'inde rapor edilmiştir
- En sık bildirilen advers olaylar genellikle gastrointestinal sorunlardı ve tirzepatid alan katılımcılarda daha sık meydana geldi
- Bu olaylar genellikle hafif-orta şiddetteydi ve en sık doz arttırma aşamasında meydana geldi

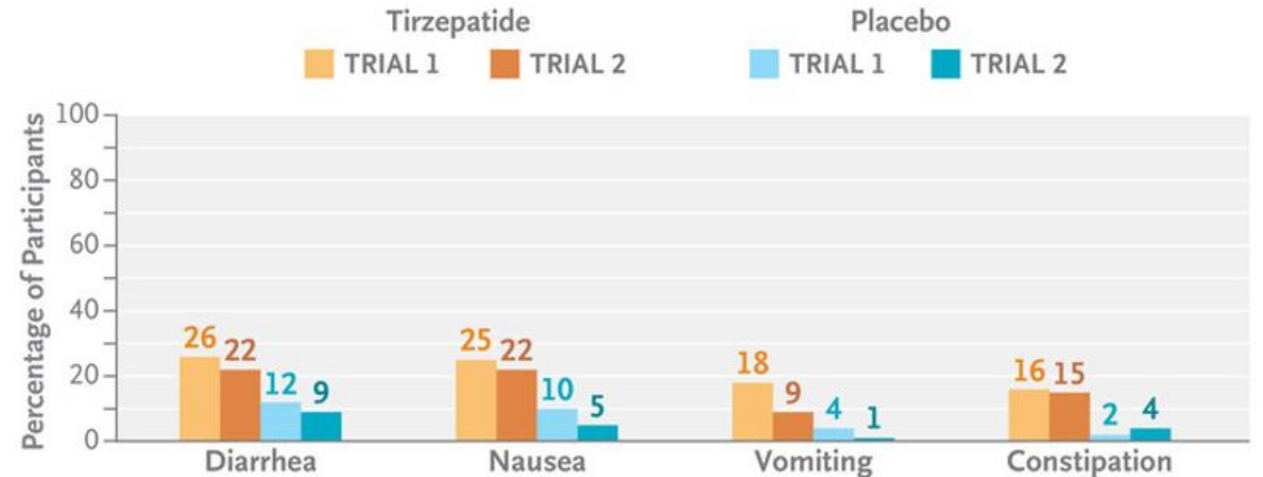


Table 4. Adverse Events and Safety.*

Variable	Trial 1		Trial 2	
	Tirzepatide N=114	Placebo N=120	Tirzepatide N=119	Placebo N=114
	<i>number (percent)</i>			
≥1 Adverse event while receiving tirzepatide or placebo	91 (79.8)	92 (76.7)	99 (83.2)	83 (72.8)
Death	0	0	0	0
Serious adverse events	9 (7.9)	7 (5.8)	7 (5.9)	12 (10.5)
Adverse events leading to discontinuation of trial drug or placebo	5 (4.4)	2 (1.7)	4 (3.4)	8 (7.0)
Adverse events occurring in ≥5% of participants in any trial group				
Diarrhea	30 (26.3)	15 (12.5)	26 (21.8)	10 (8.8)
Nausea	29 (25.4)	12 (10.0)	26 (21.8)	6 (5.3)
Vomiting	20 (17.5)	5 (4.2)	11 (9.2)	1 (0.9)
Constipation	18 (15.8)	3 (2.5)	18 (15.1)	5 (4.4)
Eructation	9 (7.9)	0	10 (8.4)	1 (0.9)
Gastroesophageal reflux disease	9 (7.9)	1 (0.8)	6 (5.0)	0
Injection-site reaction	8 (7.0)	1 (0.8)	6 (5.0)	0
Abdominal pain	7 (6.1)	4 (3.3)	5 (4.2)	2 (1.8)
Upper respiratory tract infection	7 (6.1)	10 (8.3)	5 (4.2)	8 (7.0)
Coronavirus disease 2019	6 (5.3)	10 (8.3)	8 (6.7)	11 (9.6)
Nasopharyngitis	3 (2.6)	8 (6.7)	15 (12.6)	12 (10.5)
Dyspepsia	5 (4.4)	2 (1.7)	11 (9.2)	1 (0.9)
Gastroenteritis	3 (2.6)	4 (3.3)	8 (6.7)	1 (0.9)
Upper abdominal pain	4 (3.5)	2 (1.7)	7 (5.9)	2 (1.8)
Influenza	4 (3.5)	8 (6.7)	3 (2.5)	3 (2.6)
Arthralgia	3 (2.6)	6 (5.0)	4 (3.4)	5 (4.4)
Bronchitis	0	0	3 (2.5)	7 (6.1)
Hypertension	1 (0.9)	8 (6.7)	2 (1.7)	2 (1.8)
Other adverse events of special interest				
Severe hypoglycemia	0	0	0	0
Adjudication-confirmed MACE†	0	0	0	1 (0.9)
Arrhythmias or cardiac conduction disorders	7 (6.1)	9 (7.5)	6 (5.0)	2 (1.8)
Severe or serious gastrointestinal events‡	4 (3.5)	0	4 (3.4)	0
Severe or serious hepatic events	0	0	0	0
Severe or serious acute renal events	0	0	1 (0.8)	0
Adjudication-confirmed acute pancreatitis	0	0	2 (1.7)	0
C-cell hyperplasia or thyroid cancer	0	0	0	0
Severe or serious major depressive disorder or suicidal behavior and ideation events	2 (1.8)	1 (0.8)	0	2 (1.8)
Severe or serious allergic or hypersensitivity reactions§	0	0	0	0

Table 4. Adverse Events and Safety.*

Variable	Trial 1		Trial 2	
	Tirzepatide N=114	Placebo N=120	Tirzepatide N=119	Placebo N=114
	<i>number (percent)</i>			
≥1 Adverse event while receiving tirzepatide or placebo	91 (79.8)	92 (76.7)	99 (83.2)	83 (72.8)
Death	0	0	0	0
Serious adverse events	9 (7.9)	7 (5.8)	7 (5.9)	12 (10.5)
Adverse events leading to discontinuation of trial drug or placebo	5 (4.4)	2 (1.7)	4 (3.4)	8 (7.0)
Adverse events occurring in ≥5% of participants in any trial group				
Diarrhea	30 (26.3)	15 (12.5)	26 (21.8)	10 (8.8)
Nausea	29 (25.4)	12 (10.0)	26 (21.8)	6 (5.3)
Vomiting	20 (17.5)	5 (4.2)	11 (9.2)	1 (0.9)
Constipation	18 (15.8)	3 (2.5)	18 (15.1)	5 (4.4)
Eructation	9 (7.9)	0	10 (8.4)	1 (0.9)
Gastroesophageal reflux disease	9 (7.9)	1 (0.8)	6 (5.0)	0

Güvenlik

- Ciddi advers olaylar, toplamda 35 katılımcı (%7.5) tarafından bildirilmiştir
- Tirzepatid ve placebo gruplarındaki katılımcıların benzer yüzdeleri ciddi advers olayları bildirmiştir
- Grup 2 tirzepatid grubunda iki adet onaylanmış akut pankreatit vakası bulunmuştu
- Her iki denemede beş adet şiddetli veya ciddi depresif bozukluk ya da intihar düşüncesi veya davranışı olayı yaşanmıştır (iki vakada tirzepatidi, üç vakada placebo)
- Her iki denemede de ölüm vakası bildirilmemiştir

Tartışma

- Bu çalışmalarda, orta ila şiddetli obstrüktif uyku apnesi ve obezite tanısı almış yetişkinlerde, tirzepatidi alan katılımcılar arasında AHI, başlangıca göre %58.7'lik bir değişimle saatte 29.3 olay kadar önemli bir şekilde azalmışken, placebo alan katılımcılar arasında ise AHI, başlangıca göre %3.0'lık bir değişimle saatte 5.3 olay kadar azalmıştır
- Bu değişiklik klinik olarak anlamlı kabul edilmektedir. Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi, AHI için klinik anlamlılık eşiğini saatte 15 veya daha fazla olay olarak tanımlar ve diğer kaynaklar AHI'de %50'lik bir iyileşmenin klinik olarak anlamlı olduğunu önermektedir



Tartışma

- Her iki SURMOUNT-OSA denemesinde de tirzepatid alan katılımcıların anlamlı bir yüzdesi (%50.2'ye kadar), 5'ten az AHI olayı veya 5-14 AHI olayı ve ESS puanı 10 veya daha düşük olan birleşik önemli sekonder sonlanım noktası kriterini karşılamıştır
- AHI'deki azalmalar, aynı zamanda hipoksik yükte anlamlı iyileşmelerle birlikte olmuştur

Table 2. Primary and Key Secondary End Points According to Trial Group for the Treatment-Regimen Estimand.*

End Point	Trial 1			Trial 2		
	Tirzepatide N=114	Placebo N=120	Estimated Treatment Difference or Relative Risk (95% CI)†	Tirzepatide N=120	Placebo N=115	Estimated Treatment Difference or Relative Risk (95% CI)†
Primary end point						
Change in AHI (95% CI) — no. of events/hr	-25.3 (-29.3 to -21.2)	-5.3 (-9.4 to -1.1)	-20.0 (-25.8 to -14.2)	-29.3 (-33.2 to -25.4)	-5.5 (-9.9 to -1.2)	-23.8 (-29.6 to -17.9)
Key secondary end points						
Percent change in AHI (95% CI)	-50.7 (-62.3 to -39.1)	-3.0 (-16.9 to 10.9)	-47.7 (-65.8 to -29.6)	-58.7 (-69.1 to -48.4)	-2.5 (-16.2 to 11.2)	-56.2 (-73.7 to -38.7)
Reduction of ≥50% in AHI events at wk 52 — no. (%)	70 (61.2)	23 (19.0)	3.3 (2.1 to 5.1)	86 (72.4)	27 (23.3)	3.1 (2.1 to 4.5)
AHI of <5 or AHI of 5 to 14 with ESS ≤10 at wk 52 — no. (%)	48 (42.2)	19 (15.9)	2.9 (1.8 to 4.8)	60 (50.2)	16 (14.3)	3.3 (2.0 to 5.4)
Percent change in body weight (95% CI)	-17.7 (-19.0 to -16.3)	-1.6 (-2.9 to -0.2)	-16.1 (-18.0 to -14.2)	-19.6 (-21.0 to -18.2)	-2.3 (-3.8 to -0.9)	-17.3 (-19.3 to -15.3)
Change in hsCRP concentration at wk 52 (95% CI) — mg/liter	-1.4 (-1.7 to -1.1)	-0.7 (-1.1 to -0.3)	-0.7 (-1.2 to -0.2)	-1.4 (-1.6 to -1.1)	-0.3 (-0.8 to 0.1)	-1.0 (-1.6 to -0.5)
Change in sleep apnea-specific hypoxic burden at wk 52 (95% CI) — % min/hr	-95.2 (-103.2 to -87.2)	-25.1 (-44.3 to -5.9)	-70.1 (-90.9 to -49.3)	-103.0 (-110.3 to -95.6)	-41.7 (-63.9 to -19.5)	-61.3 (-84.7 to -37.9)
Change in systolic blood pres- sure at wk 48 (95% CI) — mm Hg	-9.5 (-11.5 to -7.5)	-1.8 (-3.9 to 0.2)	-7.6 (-10.5 to -4.8)	-7.6 (-9.7 to -5.6)	-3.9 (-6.3 to -1.6)	-3.7 (-6.8 to -0.7)
Additional secondary end point‡						
Change in diastolic blood pres- sure at wk 48 (95% CI) — mm Hg	-4.9 (-6.4 to -3.5)	-2.1 (-3.6 to -0.6)	-2.8 (-5.0 to -0.7)	-3.3 (-4.7 to -1.9)	-2.2 (-3.8 to -0.6)	-1.1 (-3.2 to 1.0)

Tartışma-sonuç

- Mevcut PAP tedavisi ile ilgili kanıtlara dayanarak, Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi kılavuzları, obstrüktif uyku apnesi semptomları olan hastalar için PAP tedavisini önceliklendirmektedir
- Gelecekteki obstrüktif uyku apnesi tedavileri, semptomlardan bağımsız olarak orta-şiddetli obstrüktif uyku apnesi ile ilişkili kardiyovasküler riski de ele almalıdır
- Bu nedenle, denemelerimize katılımın yalnızca mevcut semptomları olan katılımcılarla sınırlı olmaması önemlidir ve sonuçlar, gelecekteki klinik uygulamalarda daha geniş tedavi kararlarını bilgilendirebilir
- Mevcut ve mevcut olmayan PAP tedavisi alan katılımcıları içeren iki bağımsız denemenin tasarımı, klinik uygulamada yaygın olan bu hasta popülasyonlarında tirzepatid tedavisinin etkisi hakkında önemli bilgiler sunmaktadır

Tartışma-sonuç

- Mevcut bulguların yorumlanmasında, denemelerin potansiyel sınırlamaları göz önünde bulundurulmalıdır
 1. İlk olarak, mevcut denemelerin tasarımı ve daha kısa süresi, uzun vadeli kardiyovasküler sonuçların değerlendirilmesini desteklememektedir
 2. Denemeler obeziteye sahip olmayan katılımcıları dışlamış ve aşırı kilolu veya normal BMI'ye sahip bireylerde müdahalenin etkisini analiz etmemiştir
 3. Grup 2, tedavi müdahalelerinin PAP tedavisine uyum üzerindeki potansiyel etkisini araştırmak için tasarlanmamıştı
 4. Denemeler, sonuçların başlangıçta katılımcıların semptomlarının varlığına göre farklılık gösterip göstermediğini değerlendirmek için tasarlanmamıştı

Tartışma-sonuç

- Son olarak, obstrüktif uyku apnesi hastaların hayatını yıllar boyunca etkileyen bir durum olsa da, denemeler 52 haftadan daha uzun bir tirzepatid tedavi süresi üzerinde inceleme yapmamıştır
- Her iki grupta tirzepatid alan katılımcılar, uyku bozukluğu solunumu ve algılanan uyku bozukluğu ile uykuya bağlı işlevselliğin iyileşmesinde klinik olarak anlamlı bir değişiklik göstermiş, ayrıca yaygın obstrüktif uyku apnesiyle ilişkili kardiyovasküler risk faktörlerinde azalma yaşamıştır

Teşekkür ederim

