

A közepes intenzitású statin + ezetimib kombináció összehasonlítása a nagy intenzitású statinnal a RACING vizsgálat diabeteses, érelmeszesedésben szenvedő betegeiben

Lee YJ, Cho JY, You SC, et al. Moderate-intensity statin with ezetimibe vs. high-intensity statin in patients with diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease in the RACING trial. *Eur Heart J* 2023;44(11):972-83. doi: 10.1093/eurheartj/ehac709

Szemlézte: dr. Varjas Norbert

A statinok a lipidcsökkentő terápia sarokkövét jelentik dokumentált atheroscleroticus cardiovascularis betegségben (ASCVD) szenvedő személyeknél. Becslések alapján 2021-ben globálisan körülbelül 537 millió felnőtt szenved cukorbetegségben (DM). Az egyidejűleg DM-ben és ASCVD-ben szenvedő betegekben a jövőbeni cardiovascularis események kockázata fokozott, ezért az LDL-koleszterin-szint intenzív csökkentésére van szükség. A nagy intenzitású statinok alkalmazása mellett előfordulhat, hogy nemkívánatos hatások miatt a betegek nem tudják folytatni a szedését. Ezeknél a betegek-nél a statin és nem statin szerekekkel végzett kombinációs terápia jelenthet megfelelő alternatívát.

Az ezetimib a leggyakrabban alkalmazott nem statin lipidcsökkentő terápia. Hatásos stratégiát jelenthet az ezetimib hozzáadása kisebb intenzitású statinokhoz, különösen azoknál a betegek-nél, akik nem tolerálják a nagy intenzitású statinkezelést. Egyelőre nem áll rendelkezésre elegendő bizonyíték, amely közvetlenül alátámasztaná az ezetimib és a közepes intenzitású statin kombinációjának klinikai hatékonyságát és biztonságát DM-ben és ASCVD-ben szenvedő betegeknél. A közelmúltban a RACING vizsgálat igazolta, hogy a közepes intenzitású statinnal és az ezetimibnek a kombinációja nem rosszabb, mint a nagy intenzitású statin-monoterápia az ASCVD-ben szenvedő betegek 3 éves összetett cardiovascularis eseményeinek a kockázatát tekintve. Így a RACING vizsgálat jelen alcsoport-analízisének az volt a célja, hogy értékelje az ezetimib és a közepes intenzitású statin kombinációját a nagy intenzitású statin-monoterápiával szemben, a diabeteses betegeknél.

A RACING vizsgálatba 3780 beteget vontak be, 26 dél-koreai centrumban. Ezek a betegek dokumentált ASCVD-ben szenvedtek, és nagy intenzitású statinkezelést igényeltek az 1,8 mmol/l alatti LDL-koleszterin-célérték eléréséhez. A betegeket véletlenszerűen, 1:1 arányban sorolták ezetimib kombinációs terápiára (10 mg rosuvastatin + 10 mg ezetimib) vagy nagy intenzitású statin-monoterápiára (20 mg rosuvastatin). A betegek lipidprofiljának és éhomi glükózsztíkjének ellenőrzése 1, 2 és 3 év után történt. A hemoglobin A_{1c} értékét 1 és 3 év elteltével mérték. Az elsődleges végpontként a cardiovascularis halálozás, a súlyos cardiovascularis események vagy a nem halálos stroke együttes kockázatát értékelték 3 éves utánkövetés után. A másodlagos végpontokat a klinikai hatásosság és a biztonságosság képezték. A post hoc analízis során elemezték azoknak a betegeknek az arányát is, akiknek LDL-koleszterin-szintje <1,4 mmol/l volt, mivel az időközben megjelent 2019-es európai ajánlás ezt az új célértéket javasolta a másodlagos prevencióban az ASCVD-ben szenvedő betegek számára.

A 2017. februártól 2018. decemberig bevont 3780 beteg közül 1398-nál (37,0%) diagnosztizáltak DM-et a vizsgálat kezdetekor. A nem diabeteses betegekkel összehasonlítva a diabeteses betegek nagyobb valószínűséggel voltak idősebbek, nagyobb testsúlyúak és nagyobb arányban estek át korábban percutan koszorúér-beavatkozáson, koszorúérbypass-műtéten, valamint nagyobb arányban volt korábban ischaemiás stroke-juk, krónikus vesebetegségük és magas vérnyomásuk. A diabeteses betegeket nagyobb valószínűséggel kezelték nagy intenzitású sta-

dr. Varjas Norbert: Tolna Vármegyei Balassa János Kórház, I. Sz. Belgyógyászati Osztály (Kardiológia/Nefrológia), Szekszárd

tinokkal a randomizálás előtt (40,3 vs. 36,8%; $p = 0,002$), nagyobb számban voltak köztük olyan betegek, akiknek az LDL-koleszterin-szintje $< 1,8$ mmol/l volt (42,6 vs. 27,9%; $p < 0,001$), valamint magasabb éhomi glükóz- (medián 7,38 vs 5,71 mmol/l; $p < 0,001$) és hemoglobin A_{1c}- (medián 7,0 vs. 5,8%; $p < 0,001$) szinttel rendelkeztek. A szérum-LDL-koleszterin-szint nagyobb valószínűséggel volt alacsonyabb a diabeteses betegekben (medián 1,91 vs. 2,15 mmol/l; $p < 0,001$).

A betegeket átlagosan 3,0 évig követték. A diabeteses betegeknek az elsődleges végponti esemény aránya 10,0% volt a kombinációs csoportban és 11,3% a nagy intenzitású statin-monoterápiás csoportban (HR: 0,89; 95% CI: 0,64–1,22; $p = 0,460$). Intolerancia miatt a vizsgálati gyógyszer elhagyásának vagy dóziscsökkentésének az aránya kisebb volt a kombinációs csoportban, mint a monoterápiás csoportban (5,2 vs. 8,7%; $p = 0,014$). Az egyéb másodlagos hatásossági és biztonságossági eredmények aránya nem különbözött a két terápiás csoport között.

A nem diabeteses betegek körében az elsődleges végpont aránya 8,9% volt a kombinációs csoportban és 9,4% a statin-monoterápiás csoportban (HR: 0,94; 95% CI: 0,72–1,23; $p = 0,674$). A gyógyszer elhagyásának vagy dóziscsökkentésének aránya itt is kisebb volt a kombinált terápiás csoportban, mint a monoterápiás csoportban (4,5 vs. 7,9%; $p = 0,001$). Az egyéb másodlagos hatásossági és biztonságossági eredmények aránya szintén nem különbözött a két csoportban.

A diabeteses betegek között az átlagos LDL-szint a vizsgálati időszak alatt 1,37 mmol/l volt a kombinációs csoportban, és 1,57 mmol/l a nagy intenzitású statin-monoterápiás csoportban ($p < 0,001$). Az átlagos LDL-szint mindvégig (az 1., a 2. és a 3. évben is) szignifikánsan alacsonyabb volt az ezetimib + rosuvastatin csoportban. Azon betegek aránya, akiknek az LDL-koleszterin-szintje $< 1,8$ mmol/l volt, következetesen nagyobb volt az ezetimib kombinációs terápiás csoportban: 1. (81,0% vs. 64,1%), 2. (83,1% vs. 70,2%) és 3. év (79,9 % vs. 66,8%) (minden $p < 0,001$).

A nem diabeteses betegekben az átlagos LDL-szint a vizsgálati időszak alatt 1,57 mmol/l volt az ezetimib kombinációs terápiás csoportban és 1,78 mmol/l a nagy intenzitású statin-monoterápiás csoportban ($p < 0,001$). Az átlagos LDL-szint következetesen alacsonyabb volt az ezetimib kombinációs terápiás csoportban, mint a nagy intenzitású statin-monoterápiás csoportban, 1, 2 és 3 év elteltével (minden $p < 0,001$). Azon betegek aránya, akiknek LDL-koleszterin-szintje $< 1,8$ mmol/l volt, következetesen

nagyobb volt az ezetimib kombinációs terápiás csoportban 1, 2 és 3 év elteltével (minden $p < 0,001$).

A post hoc analízis alapján az ezetimib kombinációs csoportban következetesen nagyobb volt azoknak a betegeknek az aránya, akiknek LDL-koleszterin-szintje $< 1,4$ mmol/l volt, mint a nagy intenzitású statin-monoterápiás csoportban a vizsgálati időszak alatt, függetlenül a DM státustól. Az ezetimib kombinációs terápia alacsonyabb összkoleszterin- és trigliceridszinttel járt, míg a HDL-koleszterin-szint nem különbözött a két terápiás csoport között, függetlenül a DM jelenlététől.

A vizsgálat diszkussziója

A RACING vizsgálat jelen diabeteses alcsoport-elemzésének a legfőbb megállapításai a következők voltak: DM-ben és ASCVD-ben szenvedő betegek között a 3 éves összetett cardiovascularis végpontok kockázata hasonló volt az ezetimib kombinációs terápiában részesülők és a nagy intenzitású statin-monoterápiában részesülők között. Az ezetimib kombinációs terápia mellett szignifikánsan kisebb volt az intolerancia miatti gyógyszerelhagyás vagy a dóziscsökkentés aránya. Az ezetimib kombinációs terápia alacsonyabb LDL-szinttel járt, és a betegek nagyobb arányban érték el az 1,8 mmol/l alatti LDL-koleszterin-szintet.

Összességében, a nagy intenzitású statin-monoterápiával összehasonlítva, a teljes RACING vizsgálati populációban az ezetimib kombinációs terápia klinikai hatékonysága és biztonságossága megegyezett a DM-ben szenvedő betegpopulációban is. Az ASCVD-ben szenvedő betegek számára a jelenlegi irányelvek szerint nagy intenzitású statinok javasoltak az LDL-koleszterin-szint intenzív csökkentésére. Ekkor azonban előfordulhat, hogy a betegek nem tolerálják a nagyobb dózisokat. Emiatt a mérsékelt intenzitású statin + ezetimib gyógyszer-kombináció észszerű alternatív stratégiának tekinthető. Bár az IMPROVE-IT vizsgálatban a statin és ezetimib kombinációs terápia előnyeit igazolták akut coronariaszindrómában szenvedő betegeknek, mindkét terápiás csoportban ugyanazt a közepes intenzitású statint (40 mg simvastatint) alkalmazták. Más szóval, a vizsgálat az ezetimibnek az azonos dózisú statinokra gyakorolt additív hatására összpontosított. Ezzel szemben, a RACING vizsgálat bebizonyította, hogy a közepes intenzitású statin + ezetimib kombinációs terápia nem rosszabb, mint a nagy intenzitású statin-monoterápia. Ezenkívül a vizsgálat az ASCVD

különböző megjelenési formáit is magába foglalta, beleértve azokat a betegeket, akiknek nem csak koszorúér-betegségük volt, hanem stroke-ban vagy perifériás érbetegségben is szenvedtek.

A nem diabeteses betegekhez képest a diabetesesekben gyakoribbak voltak a kísérőbetegségek. A DM globális prevalenciája 2021-ben 10,5% volt, ami 2045-re várhatóan 12,2%-ra fog növekedni. A diabeteses betegeknél nagyobb az ASCVD kialakulásának kockázata. Nem véletlen, hogy az egyidejűleg DM-ben és ASCVD-ben szenvedő betegek a legnagyobb cardiovascularis kockázatu csoportba tartoznak. Az American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) dyslipidaemia kezelésére vonatkozó 2018. évi irányelve szerint ezeknél a betegeknél nagy intenzitású statinterápia javasolt az LDL-koleszterin csökkentése érdekében, amelyik megegyezik az Amerikai Diabetes Társaság ajánlásával is. A 2016. évi European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society (ESC/EAS) irányelve alapján az LDL-koleszterin-szint intenzív csökkentése volt javasolt 1,8 mmol/l-nél alacsonyabb szintre. A frissített, 2019. évi ajánlás pedig még intenzívebb, < 1,4 mmol/l célt javasolt, hasonlóan az Európai Diabetes Társasághoz. Ezen ajánlások alapján a nagy intenzitású statinok helyett akkor adjunk hozzá ezetimibet a közepes intenzitású statinokhoz, ha az LDL-koleszterin-szint további csökkentésére van szükség, vagy ha a nagy intenzitású statinokat a betegek nem tolerálják. Ez az ajánlás azonban mindössze egy korábbi tanulmányon alapul: az IMPROVE-IT vizsgálat diabeteses alcsoportelemzésén.

Az IMPROVE-IT vizsgálatban az ezetimib additív hatását vizsgálták közepes intenzitású statin alkalmazása mellett, ezért további vizsgálatokra volt szükség a közepes intenzitású statin és ezetimib kombinációs terápia és a nagy intenzitású statin-monoterápia közötti összehasonlításra, hogy közvetlen bizonyítékot szolgáltatassanak a DM-ben és ASCVD-ben szenvedő betegek kezelésében.

A statinokkal összefüggő mellékhatások, mint az izomtünetek, a glükózhomeosztázis-változás, a máj- és vesekárosító hatás gyakoribbak nagy intenzitású statin alkalmazása mellett. Egy metaanalízis szerint a DM fennállása fokozza a statinintolerancia kockázatát. A mellékhatások megjelenése csökkentheti a betegek compliance-ét és a statin elhagyásához vagy dóziscsökkentéséhez vezethet, mely következtésképpen nem megfelelő LDL-koleszterin-kontrollal járhat. Jelen vizsgálatban a nagy intenzitású statin-monoterápiához képest, az ezetimib kombinációs terápia keve-

sebb intoleranciát okozott, ugyanakkor hasonló hatékonyságot ért el az összetett cardiovascularis végpontokat illetően. Ez az eredmény összhangban van az érvényes ajánlásokkal, melyek szerint az ezetimib hozzáadása a közepes intenzitású statinhoz megfelelő alternatívát jelent, amennyiben a nagy intenzitású statin nem tolerálható DM-ben vagy ASCVD-ben. Az ezetimiben kívül a PCSK9-gátlókat is meg kell említeni, melyek szintén kedvező hatásúak DM-ben és ASCVD-ben. A FOURIER és ODYSSEY vizsgálatban az evolocumab és alirocumab hatását értékelték a maximálisan tolerált statinterápiával összehasonlítva. Mindkét vizsgálatban a PCSK9-gátlók hozzáadása alacsonyabb LDL-koleszterin-szintet eredményezett, és csökkentette az összetett cardiovascularis végpontok kockázatát a statin-monoterápiához képest. Az IMPROVE-IT vizsgálathoz hasonlóan azonban ezek a vizsgálatok is a PCSK9-gátlók additív hatására összpontosítottak, nem pedig a statin dózisének csökkentésére.

A vizsgálat korlátai

Ennek a tanulmánynak számos korlátja van. Limitációként említhető, hogy jelen közlemény egy alcsoporthoz tartozó vizsgálat, a RACING vizsgálat pedig egy nyílt vizsgálat; a kis eseményszám, a bevont betegek kisebb kockázatúak voltak, valamint a vizsgálatban a kombinációs terápia nem bizonyult jobbnak a nagy intenzitású statin-monoterápiánál. További vizsgálatokra, nagyobb betegszámra és hosszabb követésre lehet szükség. Ezen eredmények csak hipotézisgenerálónak tekinthetők, és további prospektív megerősítést igényelnek.

A vizsgálat konklúziója

A RACING vizsgálat diabeteses alcsoportelemzése azt mutatta, hogy az ezetimib és a közepes intenzitású statinterápia kombinációja hasonló hatékonyságú, mint a nagy intenzitású statin-monoterápia a cardiovascularis halálozás, a nem halálos stroke és a súlyos cardiovascularis események kockázatában, a 3 éves utánkövetés eredményei alapján. Az ezetimib kombinációs terápia mellett kevesebb volt a terápiaelhagyás, és a betegek nagyobb aránya érte el az LDL-koleszterin-célértéket. Ezek az eredmények közvetlenül alátámasztják a közepes intenzitású statin + ezetimib kombinációs terápia alkalmazásának létjogosultságát a nagy intenzitású statin-monoterápia alternatívájaként.

A szemlélő kommentárja

A szemlézett közlemény újból felhívja a figyelmet a diabeteses betegpopuláció kezelésének kiemelt fontosságára. Az egyidejűleg fennálló diabetes és ASCVD nagyon nagy cardiovascularis kockázatot jelent, így nem véletlen, hogy a 2019. évi európai dyslipidaemia-irányelv (1) ebben a csoportban szigorúbb, $< 1,4$ mmol/l LDL-célértéket fogalmazott meg.

A célértékek eléréséhez nagy intenzitású statin használatára van szükségünk, azonban az esetleges mellékhatások megjelenése a gyógyszer elhagyásához vagy dóziscsökkentéshez ve-

zethet. A RACING vizsgálat eredményeit áttekintve kijelenthetjük, hogy a közepes intenzitású statin és ezetimib kombináció nem rosszabb, mint a nagy intenzitású statin-mono-terápia a nem diabeteses és a diabeteses betegek esetében. Mindezek alapján ismételten hangsúlyozni kell az ezetimib szerepét, mely alternatív kezelési stratégiát jelenthet betegeinknél, ezáltal nagyobb mértékben számíthatunk a terápia-hűségre, valamint kevésbé kell tartani a mellékhatások kialakulásától. Az egyszerűbb alkalmazhatóság érdekében az ezetimib és a statin több egytablettás, fix kombinációs készítmény formájában is rendelkezésünkre áll.

Irodalom

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force

for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal* 2020;41(1):111-88.



Válogatás az eLitMed.hu orvostudományi portál PharmaPraxis rovatának szemlézéseiből

Molekuláris sebészettel a jobb gyógyszerek előállításáért

A hatékony molekulaváz-szerkesztés drámaian felgyorsíthatja a gyógyszerkutatásokat, és teljesen átalakíthatja a szerves kémikusok molekulatervezési módszereit – írja *Mark Pevlov*, a *Nature* tudományos ismeretterjesztő újság-írója. Hozzáteszi: „Az elmúlt két évben több mint 100 tanulmány jelent meg a technikáról, és jelenleg óriási az érdeklődés e téma körül.” A szénelapú kismolekulák – ilyen a legtöbb gyógyszer – általában kevesebb mint 100 atomot tartalmaznak, és a természetben kémiai reakciók sorozatában rakódnak össze. Kevés olyan módszer van azonban, amely képes megbízhatóan módosítani a már összeállt molekula vázát.

A molekulavázak módosításának képessége fontos volna a gyógyszerkutatás számára. A változatok készítéséhez viszonylag könnyű a molekula perifériáján lévő atomcsoportokat megváltoztatni, a molekulaváz átszerkesztéséhez azonban általában vissza kell térni a szintézis kezdetéhez, a módosított vázat a nulláról kell elkészíteni. A legértékesebb molekulaváz-szerkesztés az, ha egyetlen lépésben sikerül kicserélni az egyik atomot egy másikra. A vázszerkesztés a gyógyszerkutatás korábbi szakaszaiban is segítséget nyújthat: a gyógyszerkémikusok a molekulák szélesebb körében férhetnek hozzá a gyógyszereszerű aktivitás szűréséhez. A szakértők szerint a gyógyszerkémiai térben eddig nagy üres terek tátongtak. A vázszerkesztés segíthet kitölteni ezeket.

A stratégiát néhány gyógyszeripari vállalatnál már elkezdték kipróbálni. A *Nature*-nek nyilatkozó kutatók szerint azonban a molekulaváz-szerkesztés fiatal tudományág, módszerei jelen stádiumban csak speciális molekulákon működnek vagy kevésbé hatékonyak. A módszerek általánosítása és hatékonyabbá tétele tehát a jövő feladata.

<https://elitmed.hu/ilam/pharmapraxis/molekularis-sebeszettel-a-jobb-gyogyszerek-elovallitasart>



A szemlézések az eLitMed.hu orvostudományi portálon a *Rovatok* menüpont alatt találhatók. A cikkek közvetlen elolvasásához okostelefonjának QR-kód-olvasó alkalmazását irányítsa a kiválasztott cikk melletti kódra.