

Bajcsy-Zsilinszky Kórház, Budapest

Cardiovascularis biztonságossági vizsgálatok 2-es típusú diabetesben – az első 10 év tapasztalatai

Jermendy György dr.

Összefoglalás

Az új antidiabetikumok cardiovascularis biztonságosságának kérdése 2007-ben, a rosiglitazonnal kapcsolatos meta-analízis eredményei kapcsán került az érdeklődés előterébe. Az Egyesült Államokban 2008-ban megjelent egy rendelet, amely előírta, hogy a forgalmazni kívánt vagy a közelmúltban forgalomba került új antidiabetikumok cardiovascularis biztonságosságát kizárólag erre a célra tervezett, randomizált, kontrollált klinikai tanulmányban igazolni kell. Mind ez ideig (2016 végéig) három DPP-4-gátlóval, három GLP-1-mimetikummal és egy SGLT-2-gátló készítménnyel fejeződött be cardiovascularis biztonságossági vizsgálat 2-es típusú cukorbetegség körében. Az összefoglaló közlemény a befejeződött cardiovascularis biztonságossági vizsgálatok jellegzetességeit és eredményeit, a szakmai visszhangokat és a közeljövőben várható fejleményeket tekinti át.

■ **Kulcsszavak:** 2-es típusú diabetes, cardiovascularis kockázat, cardiovascularis biztonságossági vizsgálatok, DPP-4-gátlók, GLP-1-mimetikumok, SGLT-2-gátlók

Cardiovascular safety trials in type 2 diabetes – experiences in the first 10 years

Summary: The cardiovascular safety of new antidiabetic drugs became an important issue after having published a meta-analysis with rosiglitazone in 2007. In accordance with requirements from regulatory bodies in the United States, published in 2008, the cardiovascular safety of newly developed or marketed antidiabetics should be investigated in randomized, controlled clinical trials. Several trials were initiated but only 7 investigations (three with DPP-4-inhibitors, three with GLP-1-mimetics and one with an SGLT-2-inhibitor) have been completed by the end of 2016. In this article, characteristics and results of these completed cardiovascular safety trials are reviewed. In addition, scientific comments and the anticipated novelties in the near future are also summarized.

■ **Key words:** type 2 diabetes, cardiovascular risk, cardiovascular safety trials, DPP-4-inhibitors, GLP-1-mimetics, SGLT-2-inhibitors

DIABETOLOGIA HUNGARICA 25 (Nº3) 185–194. 2017. április

DOI: 10.24121/dh.2017.14

Rövidítések

DPP-4: dipeptidilpeptidáz-4 (dipeptidyl peptidase-4); **GLP-1:** glukagonszerű peptid-1 (glucagon-like peptide-1); **MACE:** nagy cardiovascularis esemény (major adverse cardiovascular event); **SGLT-2:** nátrium-glukóz-kotranszporter-2 (sodium glucose cotransporter-2)

A 2-es típusú diabetes kezelése terén az elmúlt évtized számos újdonsággal szolgált. Az inkretinhatás felismerése, terápiás befolyásolhatósága kapcsán olyan új készítmények kerültek forgalomba, amelyek az inkretintenge-

lyen keresztül fejtik ki hatásukat. Ma már két alcsoport is ismert: a DPP-4-gátlók per os adható szerek, a GLP-1-mimetikumok injektábilis készítmények. Piacra került a GLP-1-mimetikum és inzulin első fix kombinációja (liraglutid + deglu-

dék) is, amely szintén injektábilis készítmény. Hazánkban jelenleg 5 DPP-4-gátló (és metforminnal való fix kombinációja) érhető el, a GLP-1-mimetikumokat szintén 5 készítmény képviseli. Merőben új hatástani csoportként az elmúlt években az SGLT-2-gátlók is megjelentek, hazánkban először a dapagliflozin, majd később az empagliflozin (és metforminnal való fix kombinációjuk) váltak elérhetővé (a canagliflozin regisztrált készítmény, de hazánkban a forgalomba hozataltól elálltak).

Az új antidiabetikumok cardiovascularis biztonságának kérdése 2007-ben, a rosiglitazonnal kapcsolatos metaanalízis eredményei nyomán került az érdeklődés előterébe.¹ Az már korábban is előfordult, hogy fejlesztés alatt álló készítményről kedvezőtlen mellékhatások váltak ismertté, ami miatt a kutatók a fejlesztéssel leálltak, s gyógyszerként az adott készítmény nem került forgalomba. A rosiglitazonnal kapcsolatos események azonban rögtön igen széles körű szakmai és bulvársajtó szintű visszhangot váltottak ki, mert a gyógyszer több éven keresztül számos országban – köztük hazánkban is – használatos volt a 2-es típusú diabetes kezelésében.² A kibontakozott – ellentmondásoktól nem mentes – vita nyomán a rosiglitazont Európában kivonták a forgalomból, az USA-ban a rendelkezéséről erősen szigorították. Ezen esemény nyomán az Egyesült Államokban 2008-ban megjelent egy rendelet, amely előírta, hogy a forgalmazni kívánt vagy a közelmúltban forgalomba került új antidiabetikumok cardiovascularis biztonságát kizárólag erre a célra tervezett, randomizált, kontrollált klinikai tanulmányban igazolni kell.³ Az Európai Gyógyszerügyi Hatóság (EMA) később kiadta az Európára érvényes, kevésbé sz-

gorú szabályozást.⁴ Sorra indultak el a nagy tanulmányok, amelyek közül mind ez ideig 7 fejeződött be (1. táblázat). Az eredmények számos újdonságot, szakmai érdekességet szolgáltatottak, érdemes ezért az egész vizsgálat sorozatot elindító rosiglitazon-metaanalízis megjelenésétől számított 10 év után a tapasztalatokat összefoglalni.

A cardiovascularis biztonságossági vizsgálatok általános jellemzői

A 2-es típusú diabetesben folytatott cardiovascularis biztonságossági vizsgálatoknak vannak általánosnak mondható jellegzetességei: randomizált, kontrollált (előírás szerint placebokontrollos), prospektív, kettős vak, multicentrikus, multinacionális vizsgálatokról van szó, amelyeket 2-es típusú diabetesben szenvedő, rosszabb anyagcserehelyzetben lévő betegek körében végeztek. A bevont betegek egy része az előzmények között már elszennvedett valamilyen cardiovascularis eseményt, másik részük csak fokozott cardiovascularis kockázatúnak minősült a kimutatható rizikófaktorok alapján. A betegek kisebb hányadában a vesefunkció mérsékelten vagy közepesen beszűkült volt – ami szintén fokozott cardiovascularis kockázatot jelentett. Egyes tanulmányok olyan 2-es típusú cukorbeteg körében zajlottak, akik a beválasztást megelőzően akut koronária-szindrómát szenvedtek el. A bekövetkezett klinikai eseményeket szakértői bizottság validálta. A vizsgálatok többsége esemény-vezérelt volt, ami azt jelenti, hogy akkor zárták a tanulmányt, ha az előzetes statisztikai becslés alapján megállapított számú klinikai esemény bekövetkezett. Más vizsgálatoknál ezen

1. táblázat. Befejezett cardiovascularis klinikai tanulmányok (hatástani csoportok szerint)

Hatástani csoport	Tanulmány neve	Vizsgált készítmény (vs. placebo)	Megjelenés éve
DPP-4-gátlók	SAVOR	saxagliptin	2013
	EXAMINE	alogliptin	2013
	TECOS	sitagliptin	2015
GLP-1-RA-k	ELIXA	lixisenatid	2015
	LEADER	liraglutid	2016
	SUSTAIN-6	semaglutid	2016
SGLT-2-gátlók	EMPA-REG OUTCOME	empagliflozin	2015

túlmenően minimális követési időtartamot is előre meghatároztak.

A tanulmányokat jellemző módon úgy tervezték, hogy a vizsgált készítmény placebóval szembeni non-inferioritását igazolni lehessen, ami alapján a cardiovascularis biztonságosság a hatóság előírása szerint megállapítható volt. A non-inferioritás kritériuma az volt, hogy az aktív ágon megfigyelt esélyhányados 95%-os konfidenciatartományának felső határa ne legyen nagyobb 1,3-nál. A vizsgált készítményt (és a placebót) add-on jelleggel, azaz zajló antidiabetikus terápia mellett alkalmazták, amiből adódik, hogy a placebo csoport is részesült antidiabetikus kezelésben. Általános törekvés volt, hogy az aktív és az összehasonlító ág között ne legyen, vagy csak minimális nagyságú legyen a glykaemiás különbség. Erre azért volt szükség, hogy az eseményrátát ne befolyásolja (vagy csak minimálisan zavarja) a két ág közötti esetleges glykaemiás különbség. Külön érdekesség, hogy ha a vizsgálatban az összehasonlító ágon aktív készítmény szerepelt, a hatóság ezt nem fogadta el, s előírta a placebokontrollos vizsgálat végzését; ez történt a linagliptin esetében (CAROLINA: linagliptin vs. glimepirid, CARMELINA: linagliptin vs. placebo). Kezdetben néhány vizsgálatot úgy terveztek, hogy az aktív ágon előnyt (szuperioritást) vártak. Később az vált általánossá, hogy statisztikailag először a non-inferioritást vizsgálták, s annak teljesülése után vizsgálták az esetleges szuperioritást is. Fontos körülmény, hogy a cardiovascularis biztonságossági vizsgálatokban a fokozott cardiovascularis kockázat napjainkban elfogadott kezelése (sztatin, RAS-gátló, aszpirin adása) a bevont betegek jelentős hányadában (80–90%-ban) megvalósult.

Elsődleges kimeneteli végpontként cardiovascularis eseményeket összevontan értékelték. Az ún. 3 pontos MACE (major adverse cardiovascular events) a cardiovascularis eredetű halálozás, a nem végzetes myocardialis infarctus és a nem végzetes stroke alakulását összevontan értékelték. A 4-pontos MACE esetén az előzőek mellett még az instabil angina miatti hospitalizáció szükségessége szerepelt. Számos másodlagos végpontot is értékelték, általában előre elhatározott (prespecified) alcsoport-analízisekre is sor került. Természetesen regisztrálták a nem kívánatos eseményeket is, amelyek között kiemelt jelentőségű volt a

hypoglykaemia-gyakoriság, a pancreatitis, illetve a daganatos betegségek (köztük a pancreascarcinoma) előfordulása. A SAVOR vizsgálat eredményeinek megismerését követően minden vizsgálatban értékelték a szívelégtelenség miatti hospitalizáció alakulását is. A tanulmány zárását követően mind ez ideig obszervációs utánkövetésről nem tudósítottak, s valószínűtlen, hogy ilyet terveztek volna. A vizsgálatok általánosan jellemző vonásai közé tartozik az is, hogy egy megfigyelt hatás vagy mellékhatás patomechanizmusára az adott tanulmány nem szolgáltatott magyarázatot, tág teret engedve ezen a téren a feltételezéseknek.

Biztonságossági vs. hatékonysági vizsgálatok

A cardiovascularis események alakulásának vizsgálata 2-es típusú diabetesben természetesen már 2007 előtt is az érdeklődés előterében állt. Ezeknek a vizsgálatoknak a terve azonban jelentősen különbözött a biztonságossági vizsgálatokétól. A hatékonysági vizsgálatok jellemző módon vagy egy adott gyógyszer (pl. pioglitazon vs. placebo a PROACTIVE vizsgálatban), vagy egy kezelési rendszer másik rendszerhez viszonyított előnyét igyekezett igazolni (pl. intenzív vs. standard antidiabetikus kezelés az ACCORD vizsgálatban).^{5,6} Említésre méltó, hogy a 2-es típusú diabetes mérföldkő-tanulmányaként citált UKPDS is ez utóbbi csoportba tartozott (az intenzív vs. konvencionális antidiabetikus kezelés idült szövődményekre kifejtett hatását vizsgálták).⁷ Természetesen ezekben a vizsgálatokban arra törekedtek, hogy az aktív ágon számottevően jobb anyagcserehelyzet alakuljon ki a placebo-ághoz vagy a standard/konvencionális kezelési ághoz viszonyítva, s ezzel összefüggésben legyen igazolható a cardiovascularis előny. Az értékelt kimeneteli események kevésbé voltak homogének, ez nehezítette a tanulmányok összevetését. Elégé jellemző, hogy ezeknek a vizsgálatoknak a zárását követő periódusában ún. obszervációs jellegű adatgyűjtést is megvalósítottak, így írták le pl. a UKPDS 10 éves utánkövetése kapcsán a metabolikus örökség fogalmát.⁸

Fontos körülmény, hogy a cardiovascularis események alakulását jellemző módon más terápiás modalitásokkal (lipidcsökkentő terápiával, antihypertenzív kezeléssel) összefüggésben is sokat

vizsgálták fokozott cardiovascularis kockázatú felnőtt betegek körében. Sőt, ezek a tanulmányok (pl. 4S vizsgálat: simvastatin vs. placebo, HOPE: ramipril vs. placebo) időben megelőzték az anti-diabetikummal indított, randomizált, kontrollált, összehasonlító tanulmányokat.^{9,10} Ezekre a vizsgálatokra jellemző volt, hogy az összehasonlítás kezdetben placebóval szemben történt, később azonban már az összehasonlító ágon is valamilyen gyógyszer szerepelt, mert ebben a relációban a placebo használata az ismeretek bővülése folytán etikai szempontból tarthatatlanná vált. Miután ezekben a vizsgálatokban a bevont betegek bizonyos hányada (általában kb. 30–35%-a) diabetesben szenvedett, a szerzők általában elvégezték a diabeteses alcsoport analízisét is és az eredményeket külön közleményben publikálták (ez igaz a példaként említett 4S és HOPE vizsgálatra is).^{11,12} További jellegzetesség, hogy a vizsgálati kohorszok legtöbbjének obszervációs jellegű utánkövetését is megvalósították a tanulmány randomizált szakaszának bezárását követően.^{13,14} A korai tanulmányokban a fokozott cardiovascularis kockázat napjainkban szokásos alapkezelése (sztatin, RAS-gátló, aspirin) nem vagy csak a betegek kis hányadában valósult meg.

A lezárt cardiovascularis biztonságossági vizsgálatok fontosabb adatai

Három DPP-4-gátlóval, három GLP-1-mimetikummal és egy SGLT-2-gátló készítménnyel fejeződött be biztonságossági vizsgálat 2016 végéig.

DPP-4-gátlókkal végzett vizsgálatok

A DPP-4-gátlók között a saxagliptinnel végzett SAVOR vizsgálat eredményei váltak először ismertté 2013-ban.¹⁵ Az elsődleges végpont teljesült (a saxagliptin non-inferioritása igazolódott), cardiovascularis szempontból a készítmény biztonságosnak tekinthető. Ugyanilyen eredménnyel zárult az EXAMINE (alogliptin) és a TECOS (sitagliptin) is, azaz ez a két készítmény is cardiovascularis szempontból biztonságos.^{16,17} A SAVOR eredményét azonban beárnyékolta, hogy a szívelégtelenség miatti hospitalizáció gyakorisága statisztikailag értékelhető módon, 27%-kal növekedett a place-

bocsoporthoz képest. A mellékhatás magyarázatára a vizsgálat nem szolgáltatott adatokat, egy későbbi elemzés azonban feltárta, hogy a szívelégtelenség kockázatnövekedése döntően azoknál a betegeknél fordult elő, akiknek előzményi adatai között szívelégtelenség vagy krónikus vesebetegség szerepelt. A kockázatnövekedés összefüggést mutatott a natriuretikus peptid növekvő értékével is. Ezt követően a szívelégtelenség kérdése a többi DPP-4-gátlóval végzett vizsgálatban kiemelt figyelmet kapott. Az EXAMINE vizsgálat (alogliptin vs. placebo) ebben a vonatkozásban jobb, de nem teljesen aggálytalan eredménnyel zárult. A TECOS (sitagliptin vs. placebo) eredményei ezen a téren teljesen aggálytalanoknak bizonyultak. Számos részletre azonban még mindig nincs végső válasz. Így kérdés, hogy a szívelégtelenség csoportthatás vagy egyedi gyógyszer-specifikus tulajdonság-e, sok vitát váltott ki a szívelégtelenség diagnózisának kevésbé pontos volta, nagy erővel próbálják feltárni, hogy van-e szó valamilyen eddig ismeretlen tényezőről, illetve még mindig megemlítik, hogy az adatok illetően alakulása pusztán véletlenszerűségből is bekövetkezhetett.

GLP-1-mimetikummal végzett vizsgálatok

A GLP-1-mimetikumok közé tartozó liraglutid nagyon szép eredménnyel zárta a LEADER elnevezésű cardiovascularis biztonságossági vizsgálatot.¹⁸ Az eredmények azt jelzik, hogy a liraglutid cardiovascularis szempontból nemcsak biztonságos, hanem előnyös készítmény is, miután (placebóhoz viszonyítva) a cardiovascularis halálozás, a nem végzetes myocardialis infarctus és a nem végzetes stroke összevont végpontja ritkábban fordult elő (relatív kockázat-csökkenés 13%), visszaszorítható volt az összhálaózás (relatív kockázat-csökkenés 15%) és a cardiovascularis halálozás (relatív kockázat-csökkenés 22%) (2. táblázat). Fontos körülmény az adatok robusztus volta, ami adódik az esetszámból, a jelentősebb követési időből és abból a tényből, hogy a fontosabb klinikai események azonos irányba változtak (még akkor is, ha egy-egy esemény változása a statisztikai értékelhetőség határát nem érte el). Általános vélemény szerint a kedvező hatás háttérében számos cardiovascularis kockázati tényező (vércukor, testsúly, vérnyomás, lipidek) előnyös változása állhatott,

2. táblázat. A LEADER vizsgálat elsődleges és másodlagos cardiovascularis végpontjainak alakulása

Kimeneteli esemény	Liraglutid (n=4668)		Placebo (n=4672)		Esélyhányados (95% CI)	p-érték (szuperioritás)
	n (%)	incidencia (esemény/100 betegév)	n (%)	incidencia (esemény/100 betegév)		
Elsődleges összevont végpont*	608 (13,0)	3,4	94 (14,9)	3,9	0,87 (0,78–0,97)	0,010
Kiterjesztett összevont végpont**	948 (20,3)	5,3	1062 (22,7)	6,0	0,88 (0,81–0,96)	0,005
Összhalálozás	381 (8,2)	2,1	447 (9,6)	2,5	0,85 (0,74–0,97)	0,020
Cardiovascularis halál	219 (4,7)	1,2	278 (6,0)	1,6	0,78 (0,66–0,93)	0,007
Nem-cardiovascularis halál	162 (3,5)	0,9	169 (3,6)	1,0	0,95 (0,77–1,18)	0,660
Myocardialis infarctus	292 (6,3)	1,6	339 (7,3)	1,9	0,86 (0,73–1,00)	0,046
Stroke	173 (3,7)	1,0	199 (4,3)	1,1	0,86 (0,61–1,20)	0,160
Koronária-revaszkularizáció	405 (8,7)	2,3	441 (9,4)	2,5	0,91 (0,80–1,04)	0,180
Hospitalizáció instabil angina miatt	122 (2,6)	0,7	124 (2,7)	0,7	0,98 (0,76–1,26)	0,870
Hospitalizáció szívelégtelenség miatt	218 (4,7)	1,2	248 (5,3)	1,4	0,87 (0,73–1,05)	0,140

* cardiovascularis halál, nem végzetes myocardialis infarctus, nem végzetes stroke

** cardiovascularis halál, nem végzetes myocardialis infarctus, nem végzetes stroke, koronária-revaszkularizáció, hospitalizáció instabil angina miatt, hospitalizáció szívelégtelenség miatt

ami végül évek alatt a cardiovascularis események csökkenéséhez vezetett el. A még III. fázisú vizsgálati stádiumban lévő semaglutid cardiovascularis biztonságosságát a SUSTAIN-6 vizsgálat tesztelte. Hasonlóan a liraglutidhoz, a semaglutid is szuperiornak bizonyult (a placebohoz képest) az elsődleges cardiovascularis végpontban.¹⁹ A feltételezett hatásmechanizmus ez esetben is a cardiovascularis kockázati tényezők előnyös változásával állhatott összefüggésben. Az ELIXA vizsgálat a lisenatid

(vs. placebo) biztonságosságát (non-inferioritását) igazolta, előny azonban egyetlen végpontban sem mutatkozott.²⁰

SGLT-2-gátlóval végzett vizsgálat

Az SGLT-2-gátlók közé tartozó empagliflozin cardiovascularis biztonságossági vizsgálata váratlanul jó eredménnyel zárult.²¹ Az EMPA-REG OUTCOME az empagliflozin (vs. placebo) szu-

3. táblázat. Az EMPA-REG OUTCOME vizsgálat (empagliflozin vs. placebo) legfontosabb kimeneteli eseményeinek alakulása

Klinikai végpont	Relatív kockázat alakulása	Esélyhányados (95% megbízhatósági tartomány)	Szuperioritás (empagliflozin jobb, mint a placebo) igazolható
Elsődleges cardiovascularis végpont (cardiovascularis halál, nem végzetes myocardialis infarctus, nem végzetes stroke)	-14%	0,86 (0,74–0,99)	igen, p=0,04
Másodlagos cardiovascularis végpont (cardiovascularis halál, nem végzetes myocardialis infarctus, nem végzetes stroke, instabil angina miatti hospitalizáció)	-11%	0,89 (0,78–1,01)	nem, p=0,08
Cardiovascularis halálozás	-38%	0,62 (0,49–0,77)	igen, p<0,001
Nem végzetes myocardialis infarctus	-13%	0,87 (0,70–1,09)	nem, p=0,22
Nem végzetes stroke	+24%	1,24 (0,92–1,67)	nem, p=0,16
Instabil angina miatti hospitalizáció	-1%	0,99 (0,74–1,34)	nem, p=0,97
Összmortalitás	-32%	0,68 (0,57–0,82)	igen, p<0,001
Szívelégtelenség miatti hospitalizáció	-35%	0,65 (0,50–0,85)	igen, p=0,002
Szívelégtelenség miatti hospitalizáció és cardiovascularis halál (a fatális stroke kivételével)	-34%	0,66 (0,55–0,79)	igen, p<0,001

perioritását igazolta számos cardiovascularis végpontban, de az összhálózás és a szívégtelenség alakulása terén is (3. táblázat). Fontos körülmény, hogy az előnyös hatás a terápia megkezdése utáni 3–6 hónapban már markánsan megjelent, ami arra utal, hogy ez esetben a hatásmechanizmus inkább a volumenviszonyok változásával állhat összefüggésben. Egy legújabb hipotézis szerint az előnyös cardiovascularis hatás hátterében a myocardium metabolizmusában bekövetkező, az SGLT-2-gátlással összefüggésben megjelenő szubsztrátváltás (a béta-hidroxi-butirát előtérbe kerülése) is szerepet kaphat.²²

Nem vitás, hogy a klinikai gyakorlat számára az EMPA-REG OUTCOME (empagliflozin vs. placebo) és a LEADER vizsgálat (liraglutid vs. placebo) eredményei új dimenziókat nyitottak meg.^{23,24} A vizsgálatok ugyanis a már regisztrált és piaci bevezetés utáni stádiumban lévő, két különböző hatástani csoportba tartozó antidiabetikum cardiovascularis biztonságosságán túlmenően azok klinikai eseményekben megnyilvánuló, a cardiovascularis kockázatot csökkentő hatását is igazolták. Erre a körülménynek a jelentőségére a megújuló szakmai irányelvek is felhívják a figyelmet.²⁵

Az egyedi tulajdonság és a csoportthatás dilemmája

Ahogy a befejeződött tanulmányok száma nőtt, úgy került fokozatosan előtérbe az a kérdés, hogy a megfigyelt eredmények az adott készítmény egyedi, gyógyszer-specifikus sajátosságának, vagy a hatástani csoportra általánosan jellemző tulajdonságnak tulajdonítható-e. Ezt a kérdést hatástani csoportok szerint érdemes vizsgálni.

DPP-4-gátlók

Nyilvánvaló, hogy az egyes DPP-4-gátló készítmények egyedi tulajdonságokkal rendelkeznek, hiszen eltérő a szerkezetük, különböznek egymástól a DPP-4-gátlás intenzitásában, a receptorhoz való kötődés dinamikájában. Farmakokinetikai tulajdonságaik, metabolizmusuk sem azonos. Mindezekből adódik, hogy a forgalomba került DPP-4-gátlók a napi terápiás dózisban, az adagolás gyakoriságában (naponta egyszer vagy kétszer),

a vesefunkcióhoz való dózisingázítás szükségességében egymástól eltérnek. A DPP-4-gátlók klinikai megítélése azonban sok szempontból azonos: nem vitatja a szakirodalom, hogy erre a hatástani csoportra a testsúlysemlegesség, a hypoglykaemia-kockázat növekedésének elmaradása, az érdemi mellékhatások hiánya és a széles körű alkalmazási lehetőség (monoterápia, kettős-hármas kombináció, inzulin melletti adás) jellemző.²⁶

Az egyedi vagy csoportthatás kérdése a DPP-4-gátlókkal kapcsolatban a szívégtelenség miatti hospitalizáció kimeneteli végponttal kapcsolatban ismételt előtérbe került. Hazánkban (és Európában) jelenleg öt DPP-4-gátló készítmény van forgalomban. Saxagliptinnel, alogliptinnel, sitagliptinnel a biztonságossági vizsgálatok befejeződtek (SAVOR, EXAMINE, TECOS), a linaagliptinnel kapcsolatos két vizsgálat (CAROLINA, CARMELINA) eredményei kb. 2 év múlva válnak ismertté, vildagliptinnel ilyen vizsgálat nem történt, és nincs hír arról, hogy ilyen tervezésnek egyáltalán. A három befejezett tanulmány (SAVOR, EXAMINE, TECOS) összehasonlításakor nem szabad szem elől téveszteni, hogy a vizsgált populáció egymástól eltért a diabetestartam, a kiindulási HbA_{1c}-érték, a BMI, a követés tartama, a komorbiditások, illetve a társuló gyógyszeres kezelések terén, így a közvetlen összehasonlítás rendkívül nehéz. Ezt nem feledve megállapítható, hogy a szívégtelenség miatti hospitalizáció terén a három vizsgálat eredménye egymástól eltér: saxagliptin esetében a kockázat értékelhetően, alogliptinnél tendenciaszerűen nőtt, egyedül sitagliptin adásakor nem merült fel ezen a téren semmilyen aggály.

A fentiek nyomán – a sok bizonytalanság ellenére – az a valószínű, hogy a DPP-4-gátlók csoportján belül a szívégtelenség miatti hospitalizáció tekintve gyógyszer-specifikus egyedi hatással állunk szemben.²⁷ Vannak azonban ezzel ellentétes nézetek is. *Li és munkatársai* a közelmúltban publikáltak metaanalízisüket, amelyben a DPP-4-gátlókkal folytatott randomizált, kontrollált vizsgálatokat és obszervációs megfigyeléseket tekintették át.²⁸ Véleményük szerint határozottan nem lehet állást foglalni a rövid megfigyelési idők és a tanulmányok minősége miatt, de adataik arra utalnak, hogy a DPP-4-gátlókkal kapcsolatban megfigyelt, a szívégtelenséggel kapcsolatos kockázatnöveke-

dés inkább csoporthatásnak minősíthető. Hasonló álláspontra jutottak korábban *Monami és munkatársai* (2014), *Clifton* (2014), *Wu és munkatársai* (2014) és *Udell és munkatársai* (2015).^{29,30,31,32} Látható, hogy ezen a téren egyelőre nehéz végső álláspontot kialakítani. Mindenesetre tudnunk kell arról is, hogy a metaanalíziseknek és a szisztémás áttekintéseknek is vannak sajátosságai, korlátai.

GLP-1-mimetikumok

A GLP-1-mimetikumok molekulaszervezete, molekulatömegsége, aminosav-szekvenciája, receptor-kötődési tulajdonságai eltérnek egymástól és a humán GLP-1-molekulától. Ezzel függ össze az alkalmazás gyakorisága (naponta egyszer, naponta kétszer, hetente egyszer), a glykaemiás hatékonyság, a vércukorcsökkentő jellegzetesség (éhségi vagy postprandialis vércukorértéket csökkenti jobban), a gyomorürülésre kifejtett hatás és részben a mellékhatás-profil is.³³ A hazánkban eddig forgalmazott 5 készítmény (exenatid naponta kétszer, exenatid hetente egyszer, liraglutid, lixisenatid, dulaglutid) oly mértékben rendelkeznek egyedi tulajdonságokkal, hogy az eddig befejezett biztonságossági vizsgálatok során nem igazán merült fel az, hogy a cardiovascularis hatás csoporthatásnak lenne minősíthető. Az ELIXA a lixisenatid biztonságosságát (non-inferioritását) igazolta. A LEADER a liraglutid klinikai eseményekben megnyilvánuló előnyét (szuperioritását) dokumentálta. A hazánkban még nem forgalmazott semaglutid a SUSTAIN vizsgálatban szintén szuperioritást igazolt az elsődleges kimeneteli végpontban. Nem zárult még le a HARMONY (albiglutid), az EXSCCELL (exenatid hetente egyszer), a REWIND (dulaglutid), a PIONEER (orális semaglutid) és az ITCA 650 (speciális adagoló eszközben exenatid) vizsgálat.³⁴ Nyilvánvaló, hogy a cardiovascularis hatás csoporthatásként történő értelmezése a jelenlegi stádiumban nem tekinthető megalapozottnak.

SGLT-2-gátlók

Nem vitás, hogy a jelenleg forgalmazott SGLT-2-gátlók hatásmechanizmusa azonos. Ebből azonban nem következik az, hogy a klinikai események alakulása minden készítmény esetén azonos jelle-

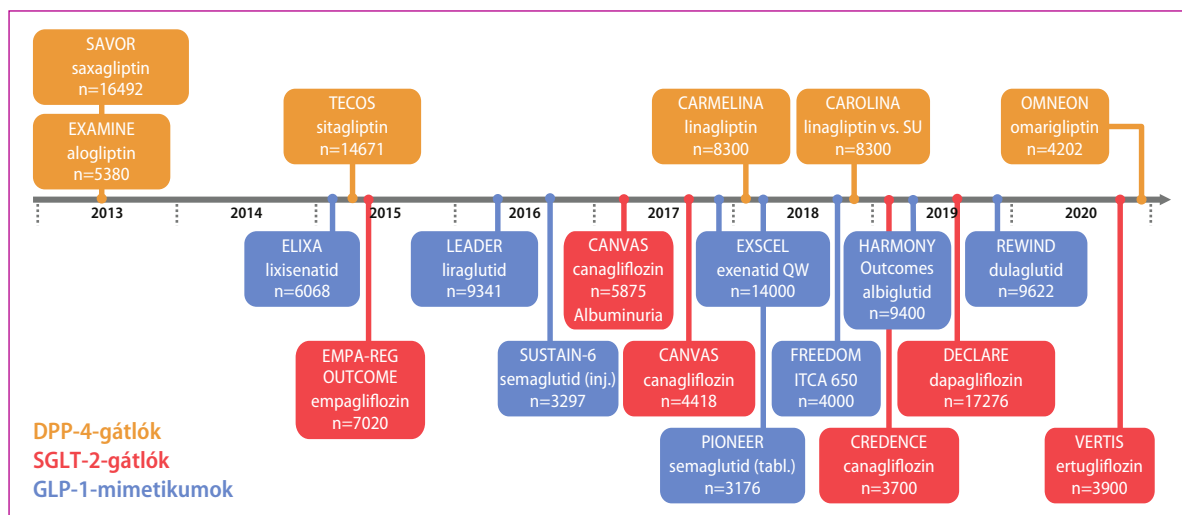
gű és mértékű lesz. Bár van olyan vélemény, amely szerint az SGLT-2-gátlók eddig megfigyelt kedvező cardiovascularis hatása csoportspecifikus hatásra utal,³⁵ ez a vélemény már csak a formális logika alapján sem tartható megalapozottnak. Nem tartható helyesnek egyetlen készítmény (empagliflozin) kedvező cardiovascularis hatását csoporthatásként aposztrofálni addig, amíg a hatástani csoport más készítményeivel kapcsolatban a jelenleg zajló cardiovascularis biztonságossági vizsgálatok eredményeit meg nem ismerjük.³⁶

Hogyan értékeli a szakmai közvélemény az eddigi vizsgálatok eredményeit?

Az ismertté vált első négy tanulmány (SAVOR, EXAMINE, TECOS, ELIXA) 2013–2015 között a vizsgált készítmény non-inferioritását igazolta. Ebben az időszakban kételyek fogalmazódtak meg, hogy van-e egyáltalán szükség az ilyen jellegű vizsgálatokra a továbbiakban. Többen felvetették kongresszusi hozzászólásokban, hogy a tudományos ismereteket talán jobban gazdagítaná, ha az ilyen vizsgálatokra fordított igen jelentős pénzüsségeket a gyógyszeripar más célok szolgálatába állíthatná.

A kételkedők azonban hamar feladták álláspontjukat akkor, amikor 2015 derekától kezdve egymás után három olyan vizsgálat (LEADER, EMPAREG, SUSTAIN) eredménye vált ismertté, amely a vizsgált készítmény szuperioritását igazolta. A három vizsgálat közül kiemelkedik az EMPAREG, amelynek a jelentős cardiovascularis kockázatsökkenést igazoló adatsora teljesen váratlan volt. Nyilvánvaló, hogy ha ezeket a cardiovascularis biztonságossági vizsgálatokat nem kellett volna hatósági előírás nyomán elvégezni, a gyógyszernek ezek az előnyös tulajdonságai feltáratlanok maradtak volna, vagy legjobb esetben csak jelentős késéssel lettek volna felismerhetők.

Összességében véve a 2-es típusú diabetesben az új antidiabetikumokkal folytatott cardiovascularis biztonságossági vizsgálatokat a szakmai közvélemény előremutató jellegűnek tartja. Természetesen a vizsgálatoknak a jellegzetességeit, célját, kivitelezési módját nem szabad szem elől téveszteni akkor, amikor azokról véleményt formálunk.^{37,38,39} Nyilvánvaló az is, hogy az ismeretek bővülése ha-



1. ábra. Lezárult és folyamatban lévő cardiovascularis biztonságossági vizsgálatok 2-es típusú diabetesben (2013–)

tással lesz a terápiás gyakorlatunkra,⁴⁰ bár kiérlelt vélemény csak kellő idő és személyes tapasztalat-szerzés után fogalmazható meg.

tikumok cardiovascularis biztonságosságáról (vagy előnyös tulajdonságairól) néhány év múlva sokkal több és összetettebb információ áll majd rendelkezésünkre.

Mi várható a közeljövőben

Az elkövetkezendő egy-két évben zárul a linagliptinnel végzett két vizsgálat (CAROLINA, CARMELINA) és várjuk a heti egyszeri exenatiddal folytatott EXSCCELL eredményeit is. Közvetlen hazai vonatkozása nincs, de az SGLT-2-gátlókkal kapcsolatos ismereteinket bővíteni fogják a canagliflozinnal végzett CANVAS és CREDESCENCE vizsgálat eredményei is. A hazánkban jelenleg forgalmazott dapagliflozin cardiovascularis biztonságossági vizsgálata (DECLARE) várhatóan 2019-ben zárul. Ugyanebben az évben remélhetők a dulaglutidot tesztelő REWIND vizsgálat eredményei is. Az omarigliptint a gyártó cég csak Japánban hozza piacra, Európában és az Egyesült Államokban a fejlesztéssel leálltak. Zárulni fog a hazánkban jelenleg még nem forgalmazott orális semaglutiddal (PIONEER), az ITCA 650 készítménnyel (FREEDOM) és az albiglutiddal végzett (HARMONY), majd várhatóan 2020-ban az ertugliflozinnal folytatott vizsgálat (VERTIS) is (1. ábra). Mindebből adódik, hogy az antidiabe-

Irodalom

- Nissen SE, Wolski K: Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; 356: 2457-2471. doi:10.1056/NEJMoa072761
- Jermendy Gy: Miért vált napjainkban központi kérdéssé az antidiabetikumok cardiovascularis biztonságossága? *Metabolizmus* 2015; 13: 367-372.
- Food and Drug Administration (Center for Drug Evaluation and Research): Guidance for industry: diabetes mellitus – evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. 2008. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf> (letöltés: 2017. jan. 30.)
- European Medicines Agency: Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WCS00129256.pdf (letöltés 2017. jan. 30.)
- Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al.: Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279-1289. doi:10.1016/S0140-6736(05)67528-9
- The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545-2559. doi:10.1056/NEJMoa0802743
- UK Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-853, 1998.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA: 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577-1589. doi:10.1056/NEJMoa0806470
- The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-1389. doi:10.1016/S0140-6736(94)90566-5
- The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators: Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-153. doi:10.1056/NEJM200001203420301
- Pyörälä K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G: Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 1997; 20: 614-620. Erratum in: *Diabetes Care* 1997; 20: 1048. doi:10.2337/diacare.20.4.614
- Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators: Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253-259. Erratum in: *Lancet* 2000; 356: 860. doi:10.1016/S0140-6736(99)12323-7
- Strandberg TE, Pyörälä K, Cook TJ, Wilhelmsen L, Faergeman O, Thorgeirsson G, et al.: Mortality and incidence of cancer during 10-year follow-up of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 2004; 364: 771-777. doi:10.1016/S0140-6736(04)16936-5
- Bosch J, Lonn E, Pogue J, Arnold JM, Dagenais GR, Yusuf S; HOPE/HOPE-T00 Study Investigators: Long-term effects of ramipril on cardiovascular events and on diabetes. Results of the HOPE study extension. *Circulation* 2005; 112: 1339-1346. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.548461
- Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al.: Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369: 1317-1326. doi:10.1056/NEJMoa1307684
- White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al.: Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369: 1327-1335. doi:10.1056/NEJMoa1305889
- Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al.: Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 232-242. doi:10.1056/NEJMoa1501352
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al.: Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311-322. doi:10.1056/NEJMoa1603827
- Marso SP, Bain SC, Conzoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al.: Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 1834-1844. doi:10.1056/NEJMoa1607141
- Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al.: Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015; 373: 2247-2257. doi:10.1056/NEJMoa1509225
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al.: Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117-2128. doi:10.1056/NEJMoa1504720
- Ferrannini E, Mark M, Mayoux E: CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A „Thrifty Substrate” hypothesis. *Diabetes Care* 2016; 39: 1108-1114. doi:10.2337/dc16-0330
- Jermendy Gy: Az inkretintengelyen ható antidiabetikumokkal végzett cardiovascularis biztonságossági tanulmányok eddigi tapasztalatai. *Orv Hetil* 2016; 157: 603-610. doi:10.1556/650.2016.30416
- Jermendy Gy: Cardiovascularis biztonságossági vizsgálatok SGLT-2-gátló antidiabetikumokkal 2-es típusú diabetesben. *LAM* 2016; 26: 93-99.
- Egészségügyi szakmai irányelv – A diabetes mellitus kórimzéséről, a cukorbetegség antihyperglykaemiás kezeléséről és gondozásáról felnőttkorban (szerk: Jermendy Gy, írta: Gaál Zs, Gerő L, Hidvégi T, Jermendy Gy, Kempler P, Winkler G, Wittmann I). *Diabetologia Hungarica* 2017; 25(1): 3-77. doi:10.24121/dh.2017.1
- Jermendy Gy: A DPP-4-gátlók cardiovascularis biztonságossága – a napjainkig lezárult nagy klinikai tanulmányok eredményei. *Cardiologia Hungarica* 2015; 45: 199-205.
- Jermendy Gy: DPP-4-gátlók cardiovascularis biztonságossága: az egyedi tulajdonság és a csoportthatás dilemmája. *Metabolizmus in press*, 2017.
- Li L, Li S, Deng K, Vandvik PO, Zhao P, Zhang L, et al.: Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of heart failure in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomised and observational studies. *BMJ* 2016; 352: i610. doi:10.1136/bmj.i610
- Monami M, Dicembrini I, Mannucci E: Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and heart failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014; 24: 689-697. doi:10.1016/j.numecd.2014.01.017
- Clifton P: Do dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibitors cause heart failure? *Clin Ther* 2014; 36: 2072-2079. doi:10.1016/j.clinthera.2014.10.009
- Wu S, Hopper I, Skiba M, Krum H: Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular outcomes: meta-analysis of randomized clinical trials with 55,141 participants. *Cardiovasc Ther* 2014; 32: 147-158. doi:10.1111/1755-5922.12075
- Udell JA, Cavender MA, Bhatt DL: Glucose-lowering drugs or strategies and cardiovascular outcomes in patients with or at risk for type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 356-366. doi:10.1016/S2213-8587(15)00044-3
- Jermendy Gy: GLP-1-mimetikumok a diabetológiáj gyakorlatban – aktualitások 2016 végén. *Metabolizmus* 2016; 14: 320-324.
- Jermendy Gy, Winkler G: Fejlesztés alatt, regisztráció előtt álló GLP-1-mimetikumok. *Diabetologia Hungarica* 2016; 24: 217-221.

35. Monami M, Dicembrini I, Mannucci E: Effects of SGLT-2 inhibitors on mortality and cardiovascular events: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol* 2017; 54: 19-36. Erratum in: *Acta Diabetol* 2017; 54: 37-38. doi:10.1007/s00592-016-0892-7
36. Ampudia-Blasco FJ, Romera I, Ariño B, Gomis R: Following the results of the EMPA-REG OUTCOME trial with empagliflozin, is it possible to speak of a class effect? *Int J Gen Med* 2017; 10: 23-26. doi:10.2147/IJGM.S115566
37. Hirshberg B, Katz A: Cardiovascular outcome studies with novel antidiabetes agents: scientific and operational considerations. *Diabetes Care* 2013; 36(Suppl 2): S253-258. doi:10.2337/dcS13-2041
38. Schnell O, Rydén L, Standl E, Ceriello A; D&CVD EASD Study Group: Current perspectives on cardiovascular outcome trials in diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2016; 5: 139. doi:10.1186/s12933-016-0456-8
39. Lovre D, Htun W, Carrion C, Fonseca VA: What are we learning from the FDA-mandated cardiovascular outcome studies for new pharmacological antidiabetic agents? *Curr Diab Rep* 2016; 16(10): 94. doi:10.1007/s11892-016-0788-5

40. Scherthaner G, Scherthaner-Reiter MH, Scherthaner GH: EMPA-REG and other cardiovascular outcome trials of glucose-lowering agents: implications for future treatment strategies in type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2016; 38: 1288-1298. doi:10.1016/j.clinthera.2016.04.037

A szerző levelezési címe:

Dr. Jermendy György

Bajcsy-Zsilinszky Kórház, 1106 Budapest, Maglódi út 89-91.

E-mail: gyjermendy@mail.datanet.hu