

Az inkretintengelyen ható antidiabetikumokkal végzett cardiovascularis biztonságossági tanulmányok eddigi tapasztalatai

Jermendy György dr.

Bajcsy-Zsilinszky Kórház, Budapest

Az új antidiabetikumokkal kapcsolatban hatósági előírás nyomán a közelmúltban több randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatot indítottak, amelyek a készítmények cardiovascularis biztonságosságát voltak hivatottak megítélni. Az inkretintengelyen ható antidiabetikumok között mind ez ideig négy készítménnyel (saxagliptin, alogliptin, sitagliptin, lixisenatid) kapcsolatos vizsgálatok fejeződtek be. A lezárult négy vizsgálat eredményei, az elsődleges vizsgálati végpontok alakulása alapján összefoglalóan megállapítható, hogy az inkretintengelyen ható készítményekkel kapcsolatban cardiovascularis biztonságossági kockázatot eddig nem lehetett igazolni 2-es típusú diabetesben szenvedő cukorbeteg körében. A saxagliptinnel folytatott vizsgálat egyik másodlagos végpontjában megfigyelt kockázatnövekedés (szívelégtelenség miatti hospitalizáció) nyomán széles körű diszkusszió bontakozott ki az irodalomban. A szakmai közvélemény érdeklődéssel várja a még zajló vizsgálatok befejezését, amelyek minden bizonnyal tovább fogják árnyalni az inkretintengelyen ható készítmények cardiovascularis biztonságosságáról szerzett eddigi ismereteinket. *Orv. Hetil.*, 2016, 157(16), 603–610.

Kulcsszavak: 2-es típusú diabetes, antidiabetikus kezelés, inkretinek, cardiovascularis kockázat

Cardiovascular safety of incretin-based antidiabetic treatment – results of completed clinical trials

Several randomized, controlled clinical trials were initiated some years ago in order to evaluate the cardiovascular safety of the new antidiabetic drugs in patients with type 2 diabetes due to requirements from regulatory bodies. Four trials with incretin-based drugs (saxagliptin, alogliptin, sitagliptin and lixisenatide) have been completed so far. Based on the primary outcome endpoints of these trials no cardiovascular risks were found with incretins in patients with type 2 diabetes. As for saxagliptin, the hospitalization for heart failure was investigated as a secondary endpoint, and an increased risk was observed in the respective trial; however, this observation was widely debated later in the literature. Together with ongoing trials of other novel antihyperglycemic agents, these data will provide more robust evidence about the cardiovascular safety of incretin-based antidiabetic treatment in patients with type 2 diabetes.

Keywords: type 2 diabetes, antidiabetic treatment, incretins, cardiovascular risk

Jermendy, Gy. [Cardiovascular safety of incretin-based antidiabetic treatment – results of completed clinical trials]. *Orv. Hetil.*, 2016, 157(16), 603–610.

(Beérkezett: 2016. január 19.; elfogadva: 2016. február 18.)

Rövidítések

ADA = (American Diabetes Association) Amerikai Diabetes Társaság; CI = (confidence interval) megbízhatósági tartomány; DPP-4 = dipeptidil-peptidáz-4; ELIXA (vizsgálat) = Evaluation of LIXisenatide in Acute coronary syndrome; EXAMINE (vizsgálat) = Examination of cardiovascular out-

comes with alogliptin versus standard of care; GLP-1 = glükagonszerű peptid-1; SAVOR (vizsgálat) = Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in patients with diabetes mellitus; SGLT-2 = (sodium glucose cotransporter-2) nátrium-glükóz kotranszporter-2; TECOS (vizsgálat) = Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin

Napjainkban a diabetológiai elméleti és klinikai kutatások rendkívül intenzívek. A gyógyszeripar érdeklődése töretlen, tevékenységük igen eredményes. A cukorbeteggek száma egyelőre világméreteken folyamatosan emelkedik [1], amiből adódik, hogy egy sikeres gyógyszerfejlesztés eredményeként előállított új készítmény biztos piacra számíthat.

A 2-es típusú diabetes kezelése terén világméreteken 10 évvel ezelőtt jelent meg egy új hatástani csoport, az inkretintengelyen ható készítmények első képviselője. Az igen gyors fejlődést szemlélteti, hogy a hatástani csoporton belül ma már két alcsoport (DPP-4-gátlók, GLP-1-mimetikumok) különíthető el. Hazánkban a DPP-4-gátlóknak öt képviselője (sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin, alogliptin), a GLP-1-mimetikumoknak négy készítménye (exenatid naponta kétszer, exenatid hetente egyszer, liraglutid, lixisenatid) érhető el, az utóbbi alcsoport egy további képviselője (dulaglutid) piaci bevezetés előtt áll [2].

Az új antidiabetikumok hatékonyságát és biztonságosságát a regisztráció előtti fázis III klinikai vizsgálatokban tesztelték. Ezek a randomizált, kontrollált tanulmányok – igazolva a hatékonyságot és a biztonságosságot – megalapozták a készítmények regisztrációját és javallatait. A regisztrációt követően az új készítmények helyét a szakmai társaságok rövid időn belül kijelölték a 2-es típusú diabetes kezelési algoritmusában. Noha az egyes készítmények alkalmazási előírásában szereplő javallatoknak megfelelően az adott készítmények alkalmazhatók, az egyes országokban megvalósult – országonként eltérő – támogatási rendszer erősen

befolyásolja a tényleges felhasználást. Hazánkban az inkretintengelyen ható készítmények – megadott körülmények esetén – 70%-os társadalombiztosítási támogatásban részesülnek.

Az új antidiabetikumokkal kapcsolatban az Egyesült Államokban olyan hatósági előírás jelent meg 2008-ban, amely előírta, hogy a közelmúltban forgalomba került, illetve a jövőben forgalmazni kívánt készítmények esetén a cardiovascularis biztonságosságot erre a célra tervezett, randomizált, kontrollált klinikai tanulmányokban igazolni kell [3]. Ezek a vizsgálatok a különböző DPP-4-gátló, illetve GLP-1-receptoragonista készítményekkel rövid időn belül elindultak (egyetlen kivétel a vildagliptin). A hatóság előírását minden bizonnyal erősen motiválta a rosiglitazonnal kapcsolatban 2007-ben kirobbant cardiovascularis biztonságossági aggály, amely végül a készítmény kivonásához vezetett Európában. (Az Egyesült Államokban a rosiglitazon forgalomban maradt, de felírásának kritériumai erősen szigorodtak [4].) A szakmai közvélemény érdeklődéssel várta a cardiovascularis biztonságossági vizsgálatok eredményét, elsőként 2013-ban a saxagliptinnel és az alogliptinnel végzett tanulmány adatait publikálták (kongresszusi ismertetéssel egyidejűleg). A sitagliptinnel és a lixisenatiddal folytatott vizsgálat eredményeit az ADA kongresszusán 2015. júniusban ismertették, az írásos publikáció közvetlenül a kongresszus után (sitagliptin), illetve fél évvel később (lixisenatid) jelent meg. Több vizsgálat eredménye csak néhány év múlva várható (1. táblázat).

Az inkretintengelyen ható készítményekkel eddig befejezett, cardiovascularis biztonságosságot vizsgáló ta-

1. táblázat | Az inkretintengelyen ható antidiabetikumokkal folytatott, a cardiovascularis biztonságosságot megítélő klinikai vizsgálatok alapadatai. A táblázat a még zajló és a már befejezett vizsgálatokat egyaránt feltünteti

	Vizsgálati vs. összehasonlító ágon szereplő készítmény	Betegszám (n) (tervezett vagy tényleges)	Elsődleges összevont végpont	Követési idő (medián)	Befejezés tervezett vagy tényleges időpontja
DPP-4-gátlók					
SAVOR	Saxagliptin vs. placebo	16 492	CV-halál, MI, stroke	2,1 év	Publikáció: 2013. szept. 2.
EXAMINE	Alogliptin vs. placebo	5 380	CV halál, MI, stroke	1,5 év	Publikáció: 2013. szept. 2.
TECOS	Sitagliptin vs. placebo	14 671	CV-halál, MI, stroke, IA miatti hospitalizáció	3,0 év	Publikáció: 2015. jún. 8.
CAROLINA	Linagliptin vs. glimepirid	6 000	CV-halál, MI, stroke, IA miatti hospitalizáció	8 év	2018
CARMELINA	Linagliptin vs. placebo	8 300	CV-halál, MI, stroke, IA miatti hospitalizáció	4 év	2018
GLP-1-mimetikumok					
ELIXA	Lixisenatid vs. placebo	6 068	CV-halál, MI, stroke, IA miatti hospitalizáció	25 hónap	Publikáció: 2015. dec. 3.
LEADER	Liraglutid vs. placebo	9 340	CV-halál, MI, stroke	5 év	2016
SUSTAIN 6	Semaglutid vs. placebo	3 260	CV-halál, MI, stroke	<3 év	2016
EXSCEL	Exenatid heti 1x vs. placebo	9 500	CV-halál, MI, stroke	5,5 év	2017
REWIND	Dulaglutid vs. placebo	9 622	CV-halál, MI, stroke	<6,5 év	2019

CV = cardiovascularis; IA = instabil angina pectoris; MI = myocardialis infarctus

2. táblázat | A SAVOR, az EXAMINE és a TECOS vizsgálatba bevont betegek kiindulási helyzetben rögzített fontosabb klinikai és laboratóriumi adatai (medián, illetve előfordulási gyakoriság)

	SAVOR (stabil coronariabetegség vagy fokozott cardiovascularis kockázat)		EXAMINE (akut coronariaszindróma)		TECOS (dokumentált cardiovascularis betegség)	
	Saxagliptin n = 8280	Placebo n = 8212	Alogliptin n = 2701	Placebo n = 2679	Sitagliptin n = 7332	Placebo n = 7339
Életkor (év)	65	65	61	61	65	65
BMI (kg/m ²)	31	31	28	28	30,2	30,2
Diabetestartam (év)	10,3	10,3	7,1	7,3	11,6	11,6
Hypertonia (%)	81	82	82	83	NA	NA
Korábbi szívelégtelenség (%)	12,8	12,8	28	27	17,8	18,3
Korábbi myocardialis infarctus (%)	38	37	77	77	42,7	42,5
Korábbi revascularisatio (%)	43	43	74	74	38,9	40,1
HbA _{1c} (%)	8,0	8,0	8,0	8,0	7,2	7,2
GFR>60 ml/min/1,73 m ² (%)	84	84	71	70	NA	NA
Aszpirin (%)	75	76	91	91	78,6	78,4
Statin (%)	78	78	90	90	79,8	80,0
RAS-gátló (%)	82	82	82	82	78,3	79,2

NA = nincs adat.

nulmányok számos új eredménnyel bővítették ismereteinket. A leszűrhető tapasztalatok ugyancsak értékesek. Érdemes ezeket röviden áttekinteni.

SAVOR (saxagliptin versus placebo)

A SAVOR vizsgálatot (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in patients with diabetes mellitus) a saxagliptin cardiovascularis biztonságosságának megítélése érdekében tervezték olyan betegek körében, akik 2-es típusú diabetesben szenvedtek és cardiovascularis kockázatuk fokozott volt [5].

A vizsgálatban 2-es típusú diabetesben szenvedők vehettek részt, a HbA_{1c}-érték 6,5–12,0% között lehetett. Beválasztási feltétel volt az átvészelt cardiovascularis esemény (életkor>40 év, kórelőzményben kardiális, cerebrovascularis vagy perifériás vascularis betegség), vagy ennek hiányában cardiovascularis kockázati tényező (dyslipidaemia, hypertonia vagy aktív dohányzás; életkor férfiaknál >55 év, nőknél >60 év) [6].

A vizsgálatban 16 492 beteg vett részt (66,9% férfi), a saxagliptinágón 8280 beteg, a placeboágón 8212 beteg szerepelt, a kiindulási helyzetben a két csoport fontosabb klinikai és laboratóriumi adatai érdemben nem különböztek egymástól. A betegek átlagéletkora 65 év, a diabetestartam medián értéke 10,3 év, a HbA_{1c} átlagértéke 8,0% volt, a vizsgálatban az átvészelt cardiovascularis eseménnyel rendelkezők aránya 78% volt. A statinterápia gyakorisága régióként változott, átlagosan a betegek 78%-a részesült statinkezelésben. Aszpirint a betegek 75%-a kapott, RAS-gátlót 82%-uk szedett (2. táblázat).

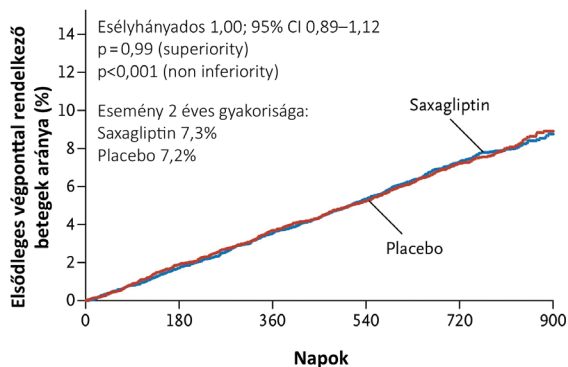
A véletlen besorolás elvét követő, placebokontrollos, kettős vak vizsgálatot 26 ország 788 centrumában folytatták. A betegek napi 5 mg saxagliptint vagy placebót kaptak (GFR≤50 ml/min esetén a dózis napi 2,5 mg volt) a korábbi, megtartott antihyperglykaemiás kezelés mellett. A követés medián tartama 2,1 év volt.

A vizsgálat elsődleges végpontjaként a cardiovascularis halál, a nem végzetes ischaemiás stroke és a nem végzetes myocardialis infarctus előfordulását összevontan értékelték. A legfontosabb másodlagos végpontként a cardiovascularis halál, nem végzetes ischaemiás stroke, nem végzetes myocardialis infarctus kialakulását és az instabil angína, coronariarevascularisatio vagy szívelégtelenség miatt szükségessé váló kórházi kezelést együttesen értékelték. Az események értékelését és minősítését külön bizottság végezte úgy, hogy a bizottság tagjai számára a betegek csoportbesorolása nem állt rendelkezésre (a vizsgálat kettős vak jellegéből adódóan).

Elsődleges végpont a saxagliptinágón a betegek 7,3%-ában, a placeboágón 7,2%-ában fordult elő (esélyhányados 1,00; 95% CI 0,89–1,12; p = 0,99 [superiority], p<0,001 [non inferiority]) (1. ábra).

A legfontosabb másodlagos végpont a saxagliptinágón a betegek 12,8%-ában, a placeboágón 12,4%-ában fordult elő (esélyhányados 1,02; 95% CI 0,94–1,11; p = 0,66 [superiority], p<0,001 [non inferiority]).

Az egyes fontosabb események előre elhatározott önálló analízise során kiderült, hogy a saxagliptinágón a szívelégtelenség miatti hospitalizáció szükségessége értékelhetően gyakrabban fordult elő, mint a placeboágón (3,5% versus 2,8%; esélyhányados 1,27; 95% CI 1,07–1,51). A saxagliptin- versus placeboágón az összmortali-



Betegszám	Napok					
Placebo	8212	7983	7761	7267	4855	851
Saxagliptin	8280	8071	7836	7313	4920	847

1. ábra | SAVOR vizsgálat: az elsődleges végpont (cardiovascularis halál, nem végzetes stroke és nem végzetes myocardialis infarctus) előfordulása
(Forrás: Scirica, B. M., et al., N. Engl. J. Med., 2013, 369(14), 1317–1326.)

tás előfordulása az alábbi volt: 4,9% versus 4,2%; esélyhányados 1,11; 95% CI 0,96–1,27.

A SAVOR vizsgálat egy utólagos analízise [7] arra mutatott rá, hogy a szívelégtelenség kockázatnövekedése döntően azoknál a betegeknél fordult elő, akiknek előzményi adatai között szívelégtelenség vagy krónikus vesebetegség szerepelt. A kockázatnövekedés összefüggést mutatott a natriureticus peptid növekvő értékével is.

EXAMINE (alogliptin versus placebo)

Az EXAMINE vizsgálat (Examination of cardiovascular outcomes with alogliptin versus standard of care) az alogliptin cardiovascularis biztonságosságát tesztelte 2-es típusú diabetesben szenvedő olyan betegek körében, akiknek cardiovascularis kockázatuk igen nagy volt (akut coronariaszindrómában szenvedtek) [8].

A vizsgálatban 2-es típusú diabetesben szenvedő olyan betegek vehettek részt, akik antidiabetikus kezelésben részesültek (inkretintengyelen ható készítmények kivételével), és az akut coronariaszindróma diagnózisa megállapítható volt a besorolás előtt 15–90 napon belül. A HbA_{1c} értéke 6,5–11,0% között (inzulinnal kezelték) körében 7,0–11,0% között lehetett. A legfontosabb kizárási kritériumok az alábbiak voltak: 1-es típusú diabetes, NYHA IV. stádiumú szívelégtelenség, kezeletlen arrhythmia, súlyos billentyűhiba, súlyos hypertonia, dialízis a beválasztás előtt 14 napon belül.

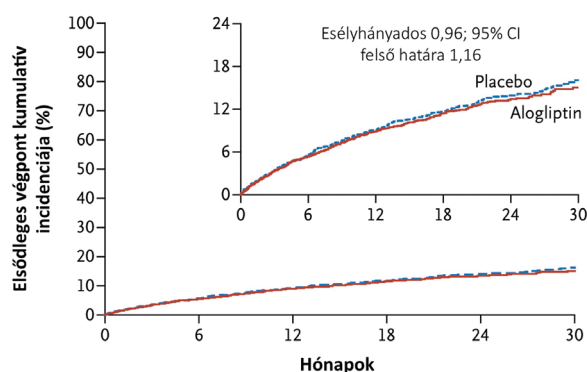
A vizsgálatban 5380 beteg szerepelt, 2701 beteg alogliptint, 2679 pedig placebót kapott. A két csoport fontosabb klinikai és laboratóriumi adatai a kiindulási helyzetben érdemben nem tértek el egymástól (életkor 61 év, férfiak aránya 68%, diabetesstartam 7,3 év, HbA_{1c} 8,0%, BMI 28 kg/m², aspirint szedők aránya 91%, statint kapott a betegek 90%-a, RAS-gátlót szedett 82%-uk (2. táblázat).

A multicentrikus, a véletlen besorolás elvét követő, kettős vak vizsgálatot 49 ország 898 vizsgálóhelyén folytatták. A beválasztási kritériumoknak megfelelő és kizárási feltételekkel nem rendelkező betegek a véletlen besorolás elve alapján alogliptint vagy placebót kaptak, a zajló, standard antidiabetikus terápia fenntartása mellett. A cardiovascularis kockázati tényezők kezelése a nemzeti szakmai irányelveknek megfelelően történt. Az alogliptin napi dózisa a vesefunkcióhoz illeszkedett: 25 mg volt GFR>60 ml/min/1,73 m² felett, a dózist felezni (12,5 mg) kellett 30–60, illetve tovább felezni (6,25 mg) <30 ml/min/1,73 m² GFR-érték esetén.

A vizsgálat elsődleges végpontjaként a cardiovascularis eredetű halál, a nem végzetes myocardialis infarctus és a nem végzetes stroke alakulását összevontan értékelték. A legfontosabb másodlagos végpontként az elsődleges végpontban szereplő eseményekkel együtt a sürgős (a hospitalizáció első 24 órájában elvégzett) revascularisatio szükségességét is értékelték. Analizálták a halálozás alakulását is. A cardiovascularis eseményeket független bizottság véleményezte. A követés medián értéke 18 hónap volt.

Elsődleges végpont az alogliptint kapók 11,3%-ában (305 beteg) és a placebót szedők 11,8%-ában (316 beteg) fordult elő (esélyhányados 0,96, 95% CI felső határa 1,16; a noninferioritás kritériuma teljesült) (2. ábra). A két csoport között nem volt értékelhető különbség a legfontosabb másodlagos végpont, illetve a cardiovascularis eredetű halálozást és az összhalálozást tekintve sem.

Az eredeti közleményben a szívelégtelenség alakulásáról nem tudósítottak. Szívelégtelenség vonatkozásában a szerzőcsoport 2015-ben publikált adatokat [9]. Az alogliptin- (versus placebo-) csoport között az előre elhatározott, feltáró jellegű, kibővített, összevont elsődleges végpont (összmortalitás, nem végzetes myocardialis in-



Betegszám	Hónapok					
Placebo	2679	2299	1891	1375	805	286
Alogliptin	2701	2316	1899	1394	821	296

2. ábra | EXAMINE vizsgálat: az elsődleges végpont (cardiovascularis eredetű halál, nem végzetes stroke és nem végzetes myocardialis infarctus) előfordulása. Az inwert ugyanazokat az adatokat mutatja, csak a függőleges tengely léptéke nagyobb

(Forrás: White, W. B., et al., N. Engl. J. Med., 2013, 369(14), 1327–1335.)

farctus, nem végzetes stroke, sürgős revascularisatio, szívelégtelenség miatti kórházi beutalás) alakulása terén nem mutatkozott érdemi különbség (esélyhányados 0,98; 95% CI 0,86–1,12). A szívelégtelenség miatti kórházi beutalás egyedi végpontjában sem volt értékelhető különbség a két csoport között (esélyhányados 1,07; 95% CI 0,79–1,46). Két *post hoc* jellegű további analízist is végeztek. A cardiovascularis halálozás és szívelégtelenség miatti kórházi beutalás összevont végpontját tekintve nem volt különbség a két csoport között (esélyhányados 1,00; 95% CI 0,82–1,32). A kórházi felvételt indokoló szívelégtelenség egyedi végpontját tekintve az esélyhányados 1,19 (95% CI 0,90–1,58) volt. Lényegében ehhez hasonló adatot találtak az összhálaózás és szívelégtelenség miatti kórházi beutalás összevont végpontjának értékelése során is. A szerzők konklúziója szerint az EXAMINE adatai arra utalnak, hogy az alogliptin nem növeli a szívelégtelenség kockázatát.

A SAVOR és az EXAMINE vizsgálatból levonható klinikai következtetések

A SAVOR és az EXAMINE vizsgálat legfontosabb eredménye, hogy a vizsgált DPP-4-gátló készítmény (saxagliptin, alogliptin) cardiovascularis szempontból biztonságos orális antidiabetikum, alkalmazásuk során a cardiovascularis ischaemiás események gyakorisága nem nő és nem csökken. Fontos körülmény az, hogy a cardiovascularis háttérterápia (aszpirin, statin, RAS-gátlók) használatának aránya meglehetősen magas volt a vizsgálatban szereplő 2-es típusú cukorbetegség körében. Ez igaz volt a SAVOR vizsgálatra, de még jellemzőbb volt az EXAMINE vizsgálatra (aszpirint, statint, RAS-gátlót kapók aránya 75–82%, illetve 82–91% között). Nyilvánvaló, hogy a korszerű prevenciók lehetőségei nagyarányú használata mellett az intervencióval (adott esetben DPP-4-gátló adásával) igen nehéz elérni statisztikailag kimutatható előnyt a klinikai kórfomák alakulása terén.

Napjainkban a szakmai érdeklődés előterében áll az a kérdés, hogy a SAVOR vizsgálatban megfigyelt, hospitalizációt igénylő szívelégtelenség kockázatnövekedésének mi a klinikai jelentősége, illetve mi lehet a magyarázata [10–17]. Vitatott, hogy mi állhatott a háttérben: véletlenszerűség, gyógyszer-specifikus tényleges hatás, esetleg az egész hatástani csoportra jellemző eltérés első figyelmeztető jeleként értékelendő a talált adat. A szívelégtelenségről nem közöltek adatokat az EXAMINE alapvizsgálati eredményei között (miután a szerzők nem tudhattak az egy időben publikált SAVOR eredményeiről), de a SAVOR publikálását követően rögtön további, illetve utólagos analízist végeztek, ami az alogliptin vonatkozásában megnyugtató eredménnyel zárult: alogliptin (*versus* placebo) alkalmazása során nem észlelték ennek a nemkívánatos hatásnak az érdemi kockázatnövekedését. A teljes betegcsoport számadatait tekintve: SAVOR vizsgálatban esélyhányados 1,27 (95% CI 1,07–1,51), EXAMINE vizsgálatban esélyhányados 1,19 (95%

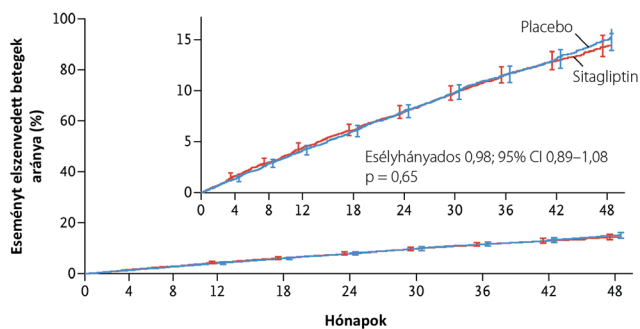
CI 0,90–1,58). Látható, hogy a SAVOR vizsgálatban statisztikailag értékelhető különbség mutatkozott, az EXAMINE vizsgálatban viszont nem. A teljességhez azonban hozzátartozik, hogy a SAVOR vizsgálatban 16 492, az EXAMINE vizsgálatban 5380 beteg szerepelt. Ezt tekintve a statisztikai értékelhetőség hiánya – figyelemmel a számszerűen közel azonos esélyhányadosra – teljes biztonsággal nem zárja ki a kockázatnövekedést. További említésre méltó körülmény, hogy a SAVOR és az EXAMINE vizsgálat a szívelégtelenség alakulása terén nem teljesen azonos összetételű összevont klinikai végpontot analizált, ami nehezíti az összevetést. Ha a kórházi kezelést igénylő szívelégtelenség előfordulási gyakoriságát a beválasztás előtti kórtörténetben szereplő szívelégtelenség jelenléte, illetve hiánya szerinti alcsoportokban értékelték, akkor az EXAMINE vizsgálatban a megelőző szívelégtelenség nélküli csoportban értékelhető kockázatnövekedést regisztráltak (esélyhányados 1,76; 95% CI 1,07–2,90). A SAVOR vizsgálatban ennek a végpontnak az esélyhányadosa 1,30 (95% CI 1,03–1,65) volt.

Összességében véve a két vizsgálat adatai arra utalnak, hogy némi bizonytalanság még fellelhető a DPP-4-gátlók és a szívelégtelenség kockázatának esetleges összefüggése terén. Nem lehet határozottan állást foglalni, hogy a teljes csoportban megfigyelt 19–27%-os relatív kockázatnövekedés (ami az anamnesztikusan szívelégtelenség nélküli alcsoportban 30–76%-nak adódik) jelent-e tényleges klinikai kockázatot. Nem vitás, hogy az EXAMINE vizsgálat adatai ebben a vonatkozásban kedvezőbbek, mint a SAVOR eredményei. Mindenesetre a szakmai közvélemény érdeklődéssel várta az Amerikai Diabetes Társaság kongresszusát, ahol 2015. június 8-án a TECOS vizsgálat (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) eredményeit jelentették be, s az adatokat egyidejűleg a *New England Journal of Medicine* hasábjain publikálták [18].

TECOS (sitagliptin *versus* placebo)

A TECOS vizsgálatot (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) a sitagliptin cardiovascularis biztonságosságának megítélése érdekében tervezték [18]. Fontos körülmény, hogy nem hatékonysági, hanem biztonságossági vizsgálatról volt szó. A vizsgálatban 50 év feletti, 2-es típusú diabetesben és dokumentált cardiovascularis kórképben (coronariabetegség, cerebrovascularis kórkép, perifériás artériás obliteratív érbetegség) szenvedő cukorbeteg vettek részt, a beválasztási HbA_{1c}-érték 6,5–8,0% volt. A diabetes korábbi kezelése történhetett egy vagy két orális szerrel (metformin, pioglitazon, szulfanilurea) vagy inzulinval (±metformin).

A vizsgálatban a sitagliptinágon 7332 beteg, a placeboágon 7339 beteg szerepelt (a *per protocol* analízisben szereplő betegek száma 7257 és 7266 volt). A két ágon szereplő betegek kiindulási helyzetben rögzített fontosabb klinikai és laboratóriumi adatai érdemben nem tér-



Betegszám	Sitagliptin	Placebo
7332	7131	6937
6777	6579	6386
6512	6292	4525
4411	3346	3272
2058	2034	1248

3. ábra

TECOS vizsgalat: az elsődleges végpont (cardiovascularis halál, nem végzetes myocardialis infarctus, nem végzetes stroke és instabil angina pectoris miatti hospitalizáció) alakulása igazolta a sitagliptin cardiovascularis biztonságosságát (intention-to-treat analízis eredménye). Az inzert ugyanazokat az adatokat mutatja, csak a függőleges tengely léptéke nagyobb

(Forrás: Green, J. B., et al., N. Engl. J. Med., 2015, 373(3), 232-242.)

tek el egymástól (életkor 65 év, nők aránya 29%, BMI 30,2 kg/m², diabetestartam 11,6 év, HbA_{1c} 7,2%, aspirint kapott 78%, statint szedett 80%) (2. táblázat).

A kettős vak, placebokontrollos, a véletlen besorolás elvét követő vizsgalat 5 kontinens 38 országának 673 vizsgálóhelyén zajlott. Az aktív ágon a betegek a korábbi standard diabetesterápia fenntartása mellett sitagliptint kaptak (a napi dózis 100 mg volt, eGFR 30–50 ml/min/1,73 m² esetén 50 mg). A követés medián tartama 3,0 év volt.

Az elsődleges összevont végpont (cardiovascularis halál, nem végzetes myocardialis infarctus, nem végzetes stroke és instabil angina pectoris miatti hospitalizáció) igazolta a sitagliptin cardiovascularis biztonságosságát (esélyhányados: 0,98; 95%-os megbízhatósági tartomány 0,88–1,00) (3. ábra). Fontos körülmény, hogy a TECOS vizsgalatban a sitagliptinnel kapcsolatban nem volt megfigyelhető a szívelégtelenség miatti hospitalizáció kockázatonövekedése (esélyhányados 1,00; 95%-os megbízhatósági tartomány 0,83–1,20).

Összefoglalóan megállapítható, hogy a TECOS vizsgalatban a standard diabetesterápiához hozzáadott sitagliptin nem volt befolyással a cardiovascularis események alakulására 2-es típusú diabetesben és cardiovascularis betegségben szenvedő felnőtt cukorbetegyek körében. A tanulmány fontos adata, hogy sitagliptin mellett a szívelégtelenség miatti hospitalizáció gyakorisága nem nőtt.

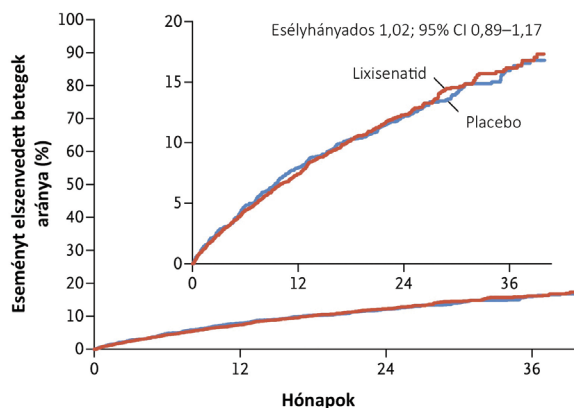
Milyen tanulságok vonhatók le a DPP-4-gátló készítményekkel eddig befejezett, cardiovascularis biztonságossági vizsgalatok eredményeiből?

Az eddig publikált három vizsgalat (SAVOR, EXAMINE, TECOS) eredményei alapján megállapítható, hogy az adott DPP-4-gátló készítmények (saxagliptin, alogliptin,

sitagliptin) cardiovascularis biztonságossága megfelelő. Mindig szem előtt kell tartani, hogy a vizsgalatok placebokontrollosak és nem *head-to-head* összehasonlító jellegűek voltak. Fontos körülmény továbbá, hogy a bevont betegcsoportok egymástól több vonatkozásban eltértek, a követési idő nem volt azonos, ezért az említett három vizsgalat közvetlen összehasonlítása csak erős fenntartással értékelhető. A SAVOR vizsgalatban talált, a szívelégtelenség miatti hospitalizáció gyakoriságnövekedését az EXAMINE eredményei tovább árnyalták (maradéktalanul nem cáfolták), széles körű szakmai spekulációra adva lehetőséget. A TECOS eredményei azonban teljesen megnyugtatóak ebben a vonatkozásban is. Az irodalomban már megjelent a három vizsgalat összefoglaló értékelése is, külön ábrán feltüntetve a szívelégtelenség miatti hospitalizáció előfordulását; az összesített értékelésben az esélyhányados (aktív ág *versus* placebo) 1,14 (95%-os megbízhatósági tartomány 0,97–1,34), azaz a három tanulmányt összevontva a statisztikai erő már elveszett [19]. Nem lenne meglepő, ha az eddigi eredmények nyomán egyes DPP-4-gátló készítménnyel olyan klinikai vizsgalatot indítanának, amelynek elsődleges végpontjaként a szívelégtelenség alakulását regisztrálnák.

ELIXA (lixisenatid *versus* placebo)

A GLP-1-mimetikum lixisenatiddal folytatott ELIXA vizsgalat (Evaluation of LIXisenatide in Acute coronary syndrome) eredményeit először kongresszuson (ADA, 2015. június 8.) ismerhettük meg, az írásos közlemény 2015 decemberében látott napvilágot [20]. A tanulmány alapadatait külön közleményben korábban már publikálták [21].



Betegszám	Placebo	Lixisenatid
3034	2759	1566
476	2785	1558
484		

4. ábra

ELIXA vizsgalat: az elsődleges végpont (cardiovascularis halál, nem végzetes myocardialis infarctus, nem végzetes stroke, instabil angina miatti hospitalizáció) alakulása igazolta a lixisenatid cardiovascularis biztonságosságát. Az inzert ugyanazokat az adatokat mutatja, csak a függőleges tengely léptéke nagyobb

(Forrás: Pfeiffer, M. A., et al., N. Engl. J. Med., 2015, 373(23), 2247-2257.)

3. táblázat | Az inkretintengelyen ható antidiabetikumokkal folytatott, a kézirat lezárásáig (2016. január 19.) befejezett és publikált, a cardiovascularis biztonságosságot megítélő tanulmányok fontosabb eredményei

Hatástani csoport	Gyógyszer	Tanulmány	HbA _{1c} értéke	Bevont populáció	Esetszám; követési idő	Elsődleges végpont alakulása, esélyhányados (95% CI)	További jellemzők
DPP-4-gátlók	Saxagliptin	SAVOR	6,5–12,0%	Átvészelt CV-betegség vagy többszörös CV-kockázati tényező	16 492; 2,1 év	1,00 (0,89–1,12)	27% RR-növekedés a hospitalizációt igénylő szívelégtelenség terén
	Alogliptin	EXAMINE	6,5–11,0%	Átvészelt ACS	5380; 1,5 év	0,96 (–1,16)	Szívelégtelenség kockázata nem nőtt
	Sitagliptin	TECOS	6,5–8,0%	Átvészelt CV-betegség	14 671; 3 év	0,98 (0,88–1,09)	Szívelégtelenség, pancreatitis, pancreasrák kockázata nem nőtt
GLP-1-mimetikum	Lixisenatid	ELIXA	5,5–11,0%	Átvészelt ACS	6068; 2 év	1,02 (0,89–1,17)	Szívelégtelenség kockázata nem nőtt, GI-mellékhatás nőtt

ACS = akut coronariaszindróma; CV = cardiovascularis; GI = gastrointestinalis; NA = nincs adat; RR = relatív kockázat.

A multicentrikus, a véletlen besorolás elvét követő, kettős vak, placebokontrollos vizsgálat 2010. július és 2013. augusztus között zajlott. A tanulmányban olyan 2-es típusú cukorbeteg betegek vettek részt, akik myocardialis infarctust szenvedtek el, vagy akiket instabil angina miatt hospitalizáltak a bevétele előtt maximum 180 nappal. A HbA_{1c} értéke 5,5–11,0% között lehetett. Kizárási kritérium volt a becsült GFR <30 ml/min/1,73 m² értéke.

A tanulmányba 6068 beteget vontak be, az aktív ágon 3034, az összehasonló ágon szintén 3034 beteg szerepelt. A két ágon szereplő betegek a kiindulási helyzetben rögzített fontosabb klinikai és laboratóriumi adatokat tekintve érdemben nem tértek el egymástól (életkor 59,9 és 60,6 év; diabetestartam 9,2 és 9,4 év; BMI 30,1 és 30,2 kg/m²; HbA_{1c} 7,7 és 7,6%).

A vizsgálati készítményt a betegek a zajló antidiabetikus terápia megtartása mellett (*add on*), subcutan alkalmazták. A lixisenatid kezdő dózisa napi 10 µg volt, amelyet 2 hét múlva napi 20 µg-ra lehetett emelni. Az antihyperglykaemiás kezelés az adott ország szakmai irányelveinek megfelelően történt, szükség szerint új antidiabetikum (inkretintengelyen ható készítmény kivételével) is alkalmazható volt. Az átlagos követési idő 25 hónapnak adódott.

A vizsgálat igazolta a lixisenatid (*versus* placebo) cardiovascularis biztonságosságát, miután az elsődleges összevont végpont (cardiovascularis halál, nem végzetes myocardialis infarctus, nem végzetes stroke, instabil angina miatti hospitalizáció) esélyhányadosa 1,02 (95% CI 0,89–1,17) volt. A noninferioritás kritériuma teljesült, superioritást igazolni nem lehetett (4. ábra). A tanulmányban a szívelégtelenség miatti hospitalizáció nem nőtt (esélyhányados 0,96; 95% CI 0,75–1,23), az össz-mortalitás érdemben nem változott (esélyhányados 0,94; 95% CI 0,78–1,13). Lixisenatid (*versus* placebo) mellett a hypoglykaemia-kockázat nem nőtt, pancreatitis vagy

pancreasdaganat nem fordult elő gyakrabban. A kiindulási HbA_{1c}-érték a lixisenatidágon 7,7%, a placeboágon 7,6% volt, a követés során a két ág közötti átlagos HbA_{1c}-különbség 0,26% volt a lixisenatidág javára (p<0,001). A testsúly a tanulmány folyamán előnyösebben alakult a lixisenatid- (*versus* placebo-) ágon (különbség –0,7 kg; p<0,001). Gastrointestinalis mellékhatás a lixisenatid- (*versus* placebo-) ágon gyakrabban fordult elő (4,9% *versus* 1,2%, p<0,001).

Tanulságok

A lezárt négy vizsgálat eredményei, az elsődleges vizsgálati végpontok alakulása (3. táblázat) alapján összefoglalóan azt lehet megállapítani, hogy az inkretintengelyen ható készítményekkel kapcsolatban cardiovascularis biztonságossági kockázatot mind ez ideig nem lehetett igazolni [22–24]. Egy adott tanulmány eredményét azonban nem lehet extrapolálni a teljes hatástani csoportra, mert ez nem felel meg a tényeken alapuló orvostudomány elvének. Éppen ezért indokolt a többi készítménnyel kapcsolatban is az előírt biztonságossági vizsgálatot elvégezni. Ugyanakkor sok szakembernek kétsége volt az első vizsgálatok eredményeinek megismérlése nyomán, hogy a gyakorló klinikusoknak szükségük van-e az ilyen jellegű vizsgálatokra. Bár ezek a vélemények nem tűnnek teljesen alaptalanoknak, az SGLT-2-gátlók közé tartozó empagliflozinnal végzett EMPAREG OUTCOME vizsgálat [25] eredményei (amelyeket 2015. szeptember 17-én ismerhettünk meg) rámutattak arra, hogy egy váratlan jó eredmény mennyire más megvilágításba helyezi az új antidiabetikumok cardiovascularis „mellékhatásának” kérdését. Kicsit hasonló jellegű, de más előjelű volt a SAVOR vizsgálat egyik másodlagos végpontjában (szívelégtelenség miatti hospitalizáció) megfigyelt váratlan kockázatonövekedés, amely nyomán

széles körű diszkusszió indult el az irodalomban [26–28]. Nyilvánvaló, hogy ha ezek a vizsgálatok nem történtek volna meg, ezek a klinikailag nagyon fontos körülmények feltáratlanok maradtak volna. A szakmai közvélemény ezért érdeklődéssel várja a még zajló vizsgálatok befejezését, amelyek minden bizonnyal tovább fogják árnyalni az inkretintengelyen ható készítmények cardiovascularis biztonságosságáról szerzett eddigi ismereteinket.

Anyagi támogatás: A szerző anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: A kézirat végleges változatát a szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdeklőségek: A szerzőnek nincsenek érdeklőségei.

Irodalom

- [1] Magliano, D. J., Shaw, J. E., Shortreed, S. M., et al.: Lifetime risk and projected population prevalence of diabetes. *Diabetologia*, 2008, 51(12), 2179–2186.
- [2] Jermendy, Gy.: Incretin-based therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. [Inkretintengelyen ható terápia 2-es típusú cukorbetegségben.] *Magyar Belorv. Arch.*, 2014, 67(5), 274–282. [Hungarian]
- [3] U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center of Drug Evaluation and Research (CDER): Guidance for Industry. Diabetes mellitus – evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. 2008.
- [4] Nissen, S. E., Wolksi, K.: Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N. Engl. J. Med.*, 2007, 356(24), 2457–2471.
- [5] Scirica, B. M., Bhatt, D. L., Braunwald, E., et al.: Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.*, 2013, 369(14), 1317–1326.
- [6] Mosenson, O., Raz, I., Scirica, B. M., et al.: Baseline characteristics of the patient population in the Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in patients with diabetes mellitus (SAVOR)-TIMI 53 trial. *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 2013, 29(5), 417–426.
- [7] Scirica, B. M., Braunwald, E., Raz, I., et al.: Heart failure, saxagliptin and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation*, 2014, 130(18), 1579–1588.
- [8] White, W. B., Cannon, C. P., Heller, S. R., et al.: Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 2013, 369(14), 1327–1335.
- [9] Zannad, F., Cannon, C. P., Cushman, W. C., et al.: Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*, 2015, 385(9982), 2067–2076.
- [10] Fonarow, G. C.: Diabetes medications and heart failure: recognizing the risk. *Circulation*, 2014, 130(18), 1565–1567.
- [11] Standl, E., Schnell, O.: DPP-4 inhibitors and risk of heart failure EXAMINED. *Lancet*, 2015, 385(9982), 2022–2024.
- [12] Sanon, V. P., Sanon, S., Pham, S. V., et al.: Play of chance versus concerns regarding dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: heart failure and diabetes. *Clin. Diabetes*, 2014, 32(3), 121–126.
- [13] 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(7), 689–697.
- [14] Standl, E., Erbach, M., Schnell, O.: Dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors and heart failure: class effect, substance-specific effect, or chance effect? *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med.*, 2014, 16(12), 353.
- [15] Clifton, P.: Do dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibitors cause heart failure? *Clin. Ther.*, 2014, 36(12), 2072–2079.
- [16] Muskiet, M. H., Tonneijck, L., van Raalte, D. H.: Letter by Muskiet et al regarding article, “Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial”. *Circulation*, 2015, 132(6), e120.
- [17] Scirica, B. M., Braunwald, E., Raz, I., et al.: Response to letter regarding article, “Heart failure, saxagliptin and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial”. *Circulation*, 2015, 132(6), e121–e122.
- [18] Green, J. B., Bethel, M. A., Armstrong, P. W., et al.: Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 2015, 373(3), 232–242.
- [19] Son, J. W., Kim, S.: Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors and the risk of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes: a tale of three studies. *Diabetes Metab. J.*, 2015, 39(5), 373–383.
- [20] Pfeiffer, M. A., Claggett, B., Diaz, R., et al.: Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 2015, 373(23), 2247–2257.
- [21] Bentley-Lewis, R., Aguilar, D., Riddle, M. C., et al.: Rationale, design, and baseline characteristics in Evaluation of LIXisenatide in Acute coronary syndrome, a long-term cardiovascular end point trial of lixisenatide versus placebo. *Am. Heart J.*, 2015, 169(5), 631–638.e7.
- [22] Fitchett, D.: Cardiovascular safety of current and emerging glucose-lowering therapies. *Can. J. Diabetes*, 2015, 39 (Suppl. 5), S176–S182.
- [23] Jermendy, Gy.: Why the cardiovascular safety of antidiabetic drugs became an important issue in the clinical practice? [Miért vált napjainkban központi kérdéssé az antidiabetikumok cardiovascularis biztonságossága?] *Metabolizmus*, 2015, 13(5), 367–372. [Hungarian]
- [24] Jermendy, Gy.: Cardiovascular safety of DPP-4-inhibitors – results of clinical trials completed so far. [A DPP-4-gátlók cardiovascularis biztonságossága – a napjainkig lezárult nagy klinikai tanulmányok eredményei.] *Cardiologia Hungarica*, 2015, 45(3), 199–205. [Hungarian]
- [25] Zinman, B., Wanner, C., Lachin, J. M., et al.: Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 2015, 373(22), 2117–2128.
- [26] Paneni, F.: DPP-4 inhibitors, heart failure and type 2 diabetes: all eyes on safety. *Cardiovasc. Diagn. Ther.*, 2015, 5(6), 471–478.
- [27] Giorda, C. B., Picariello, R., Tartaglino, B., et al.: Hospitalisation for heart failure and mortality associated with dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitor use in an unselected population of subjects with type 2 diabetes: a nested case-control study. *BMJ Open*, 2015, 5(6), e007959.
- [28] Kappel, B. A., Marx, N., Federici, M.: Oral hypoglycemic agents and the heart failure conundrum: Lessons from and for outcome trials. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 2015, 25(8), 697–705.

(Jermendy György dr.,
Budapest, Maglódi út 89–91., 1106
e-mail: gyjermendy@mail.datanet.hu)