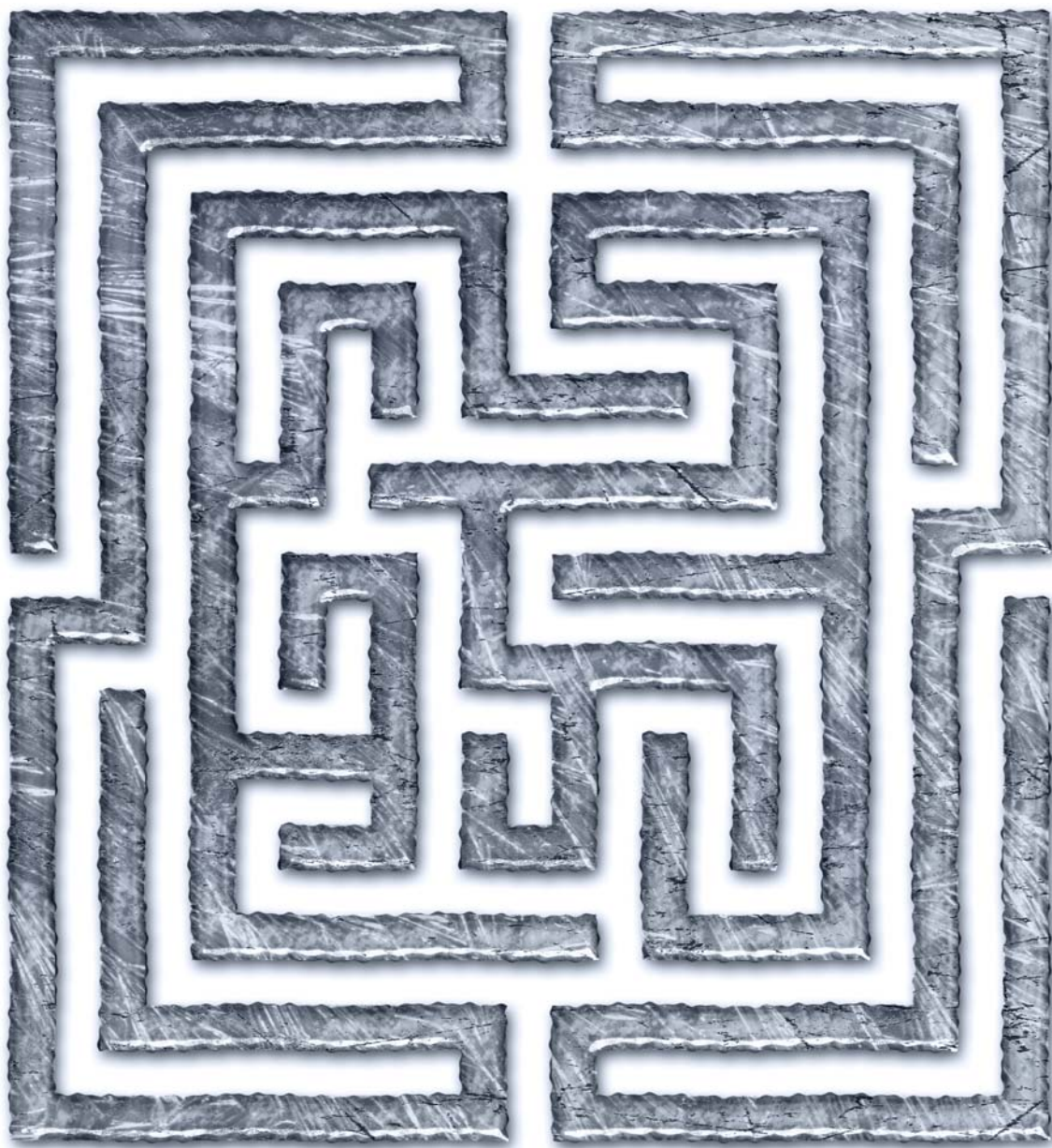




METABOLIZMUS

A MAGYAR ATHEROSCLEROSIS TÁRSASÁG HIVATALOS FOLYÓIRATA

XIV. ÉVFOLYAM
KÜLÖNLNYOMAT
2016. DECEMBER



ATEROSZKLERÓZIS ♦ LIPIDOLÓGIA ♦ DIABETOLÓGIA
TÁPLÁLKOZÁSTUDOMÁNY ♦ MESTERSÉGES TÁPLÁLÁS ♦ ELHÍZÁSTUDOMÁNY

METABOLIZMUS

TUDOMÁNYOS TÁRSASÁGOK SZAKMAI TÁMOGATÁSÁVAL:

MAGYAR ATHEROSCLEROSIS TÁRSASÁG

MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG

MAGYAR DIABETES TÁRSASÁG

TÁPLÁLKOZÁSI FÓRUM

MAGYAR ELHÍZÁSTUDOMÁNYI TÁRSASÁG

MAGYAR MESTERSÉGES TÁPLÁLÁSI TÁRSASÁG

MAGYAR TÁPLÁLKOZÁSTUDOMÁNYI TÁRSASÁG

CSALÁDORVOS KUTATÓK ORSZÁGOS SZERVEZETE

ENDOKRINOLÓGIAI ÉS ANYAGCSERE TÁRSASÁG

MAGYAR THROMBOSIS ÉS HAEMOSTASIS TÁRSASÁG

MAGYAR OBEZITOLÓGIAI ÉS MOZGÁSTERÁPIÁS TÁRSASÁG

SZERKESZTŐBIZOTTSÁG ELNÖKE

FŐSZERKESZTŐ

Dr. Pados Gyula

Professzor Dr. Paragh György

META^{BOLIZMUS}
ANALÍZIS

Professzor Dr. Jermendy György

ATEROSZKLERÓZIS

Professzor Dr. Szollár Lajos

LIPIDOLÓGIA

LIPIDOLÓGIA, ANYAGCSEREBETEGSÉGEK

Professzor Dr. Karádi István

Dr. Fülöp Péter

Dr. Harangi Mariann

Dr. Reiber István

Dr. Simonyi Gábor

DIABETOLÓGIA

Professzor Dr. Halmos Tamás

Professzor Dr. Jermendy György

Professzor Dr. Kempler Péter

Professzor Dr. Somogyi Anikó

Professzor Dr. Winkler Gábor

ELHÍZÁSTUDOMÁNY

Professzor Dr. Bedros J. Róbert

Dr. Pados Gyula

Professzor Dr. Rurik Imre

HIPERTÓNIA

Dr. med.habil. Barna István

Professzor Dr. Farsang Csaba

Dr. Tóth J. Péter

KARDIOLÓGIA

Dr. Benczúr Béla

Dr. Kerkovits András

KÖZPONTI IDEGRENSZER ÉS

ANYAGCSEREBETEGSÉGEK

Professzor Dr. Bereczki Dániel

NEFROLÓGIA

Professzor Dr. Kiss István

Professzor Dr. Sonkodi Sándor

ANGIOLÓGIA

Dr. Landi Anna

HEMOSZTÁZIS, TROMBÓZIS

Professzor Dr. Boda Zoltán

TÁPLÁLKOZÁSTUDOMÁNY

Professzor Dr. Barna Mária

Dr. Csiki Zoltán

Dr. Zajkás Gábor

MESTERSÉGES TÁPLÁLÁS

Dr. Harsányi László

ENDOKRINOLÓGIA ÉS ANYAGCSEREBETEGSÉGEK

Professzor Dr. Bajnok László

HÁZIORVOSTAN

Professzor Dr. Hajnal Ferenc

Professzor Dr. Ilyés István

Professzor Dr. Nagy Lajos

LIPIDOLÓGIA, KARDIOLÓGIA, AKTUALITÁSOK

Dr. Márk László

JERMENDY GYÖRGY DR.

Bajcsy-Zsilinszky Kórház, Budapest

GLP-1-MIMETIKUMOK A DIABETOLÓGIAI GYAKORLATBAN – AKTUALITÁSOK 2016 VÉGÉN

A GLP-1-MIMETIKUMOK INJEKTÁBILIS, NEM INZULINSZERŰ, INKRETINTENGELYEN HATÓ KÉSZÍTMÉNYEK, A 2-ES TÍPUSÚ DIABÉTESZ KEZELÉSÉBEN HASZNÁLT ANTIDIABETIKUMOK. HAZÁNKBAN ÖT KÉSZÍTMÉNY ÉS EGY INZULINNAL ALKOTOTT FIX KOMBINÁCIÓ ÁLL A BETEGEK RENDELKEZÉSÉRE, VALAMENNYI – MEGADOTT FELTÉTELEK ESETÉN – 70%-OS EGÉSZSÉGBIZTOSÍTÁSI TÁMOGATÁSBAN RÉSZESÜL. A GLP-1-MIMETIKUMOK TERÉN A GYÓGYSZERIPARI ÉS KLINIKAI KUTATÁS INTENZÍV ÉS EREDMÉNYES. A KÖZLEMÉNY A GLP-1-MIMETIKUMOKKAL VÉGZETT LEGÚJABB NAGY KLINIKAI TANULMÁNYOK EREDMÉNYEIT ÉS A FEJLESZTÉS ALATT ÁLLÓ KÉSZÍTMÉNYEKET TEKINTI ÁT.

Kulcsszavak: 2-es típusú diabétesz, antidiabetikus terápia, inkretintengelyen ható készítmények, GLP-1-mimetikumok, GLP-1-receptoragonisták

GLP-1-MIMETIC DRUGS IN THE CLINICAL PRACTICE – NOVELTIES AT THE END OF 2016. GLP-1-MIMETICS ARE INJECTABLE, NON-INSULIN, INCRETIN-BASED DRUGS FOR TREATING PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES. FIVE DERIVATIVES AND ONE FIXED COMBINATION WITH INSULIN ARE CURRENTLY AVAILABLE IN HUNGARY; ALL ARE REIMBURSED BY 70%. THE CLINICAL AND PHARMACOLOGICAL RESEARCH FOR DEVELOPING NEW GLP-1-MIMETIC DRUGS IS EXTREMELY INTENSE AND SUCCESSFUL. IN THIS ARTICLE, THE NEWEST RESULTS OF THE RECENTLY COMPLETED RANDOMIZED CLINICAL TRIALS ARE REVIEWED. IN ADDITION, A SHORT OVERVIEW ABOUT NOVEL GLP-1-MIMETICS IN EARLY OR MORE ADVANCED DEVELOPING STAGE IS ALSO PROVIDED.

Keywords: type 2 diabetes, antidiabetic treatment, incretin-based therapy, GLP-1-mimetics, GLP-1-receptor-agonist

A GLP-1-mimetikumok a GLP-1-receptoragonisták és a GLP-1-analógok közös elnevezése, bár a nevezéktanban időnként még ma is fellelhető némi következetlenség. Injektábilis, nem inzulinszerű, inkretintengelyen ható antidiabetikumok, a 2-es típusú diabétesz kezelésében használatosak. Alkalmazásuk során farmakológiai mértékű GLP-1-stimuláció jön létre (1). Hazánkban az alábbi készítmények érhetők el 2016-ban: liraglutid (Victoza[®]), napi kétszeri exenatid (Byetta[®]), heti egyszeri exenatid (Bydureon[®]), lixisenatid (Lyxumia[®]), dulaglutid (Trulicity[®]). A liraglutidnak inzulinnal (degludekkel) alkotott fix kombinációja (Xultophy[®]) is rendelkezésre áll. Valamennyi készít-

mény – megadott feltételek esetén – 70%-os egészségbiztosítási támogatásban részesül. Az albiglutid (Eperzan[®]) Európában regisztrált készítmény, hazánkban a bevezetési szándék jelei eddig nem észlelhetők. A taspoglutid fejlesztésével III. fázisú vizsgálati stádiumban véglegesen leálltak, a kedvezőtlen mellékhatásprofil miatt. A GLP-1-mimetikumok helyét a 2-es típusú diabétesz kezelési algoritmusában nemzetközi állásfoglalás (2) és hazai szakmai irányelv (3) is kijelöli.

A jelenleg elérhető GLP-1-mimetikumok csoportosítása több szempont (fejlesztés eredete: GLP-1, exendin; hatástartam: gyors és hosszú; beadás gyakorisága: naponta egyszer, napon-

ta kétszer, heti egyszer) alapján történhet (1. ábra). Napjainkban a hatástartam, és ezzel összefüggésben a gyorsorűrlést, az éhomi és a postprandialis vércukorszintet érintő hatás vált meghatározó szemponttá, és a készítményeket prandiális és nem prandiális hatású csoportokra osztják. Prandiális típusú készítmény a lixisenatid és a naponta kétszer adandó exenatid, nem prandiális típusú a liraglutid, a heti egyszeri exenatid, a dulaglutid, a regisztrált, de hazánkban nem forgalmazott albiglutid és a fejlesztésből kivont taspoglutid. A beadás gyakorisága szerint megkülönböztetünk naponta egyszer (liraglutid, lixisenatid), kétszer (exenatid naponta kétszer), illetve

hetente egyszer (exenatid heti egyszer, dulaglutid, albiglutid) adandó készítményeket (4).

A jelenlegi dolgozat azokat az aktuálisokat veszi sorra, amelyek a már forgalomban lévő készítményekkel kapcsolatban az utóbbi kb. egy évben váltak ismertté, illetve röviden áttekintjük azokat a fejlesztés alatt álló készítményeket is, amelyek várhatóan a közeljövőben elérhetőek lesznek.

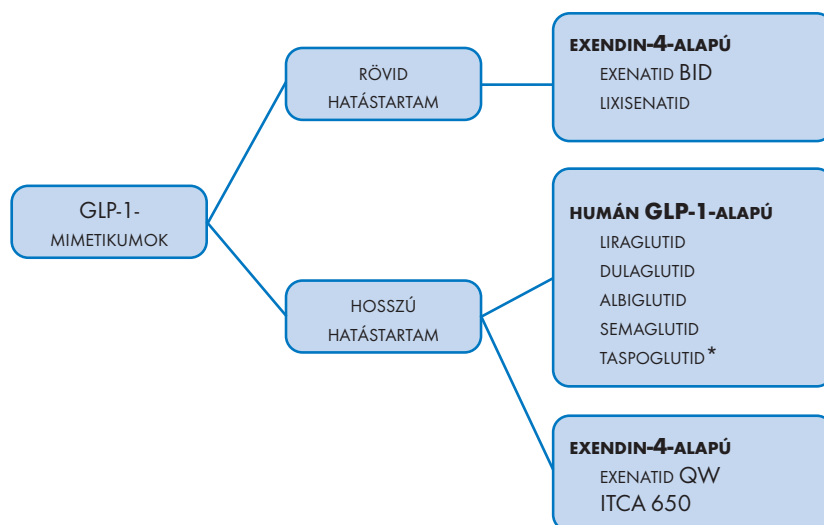
LIRAGLUTID – LEADER-VIZSGÁLAT

A LEADER-vizsgálat eredményeinek ismertetése az ADA ez évi kongresszusának (New Orleans, 2016. jún. 10–14.) legjelentősebb eseménye volt (5). A LEADER a már néhány éve forgalmazott liraglutid kardiovaszkuláris biztonságosságát vizsgálta, a gyógyszerügyi hatóság (FDA) 2008-ban közzétett előírásának megfelelően. A tanulmányban olyan 2-es típusú cukorbetegek vettek részt, akiknek kardiovaszkuláris kockázatuk fokozott volt. A tanulmányba 9340 cukorbeteget vontak be, az aktív ágra 4668, az összehasonló ágra 4672 beteg került. A kettős vak, multicentrikus vizsgálat 2010-ben indult és 2015 decemberében zárult. A vizsgálati készítményt (liraglutid vagy placebo) a betegek a standard antidiabetikus terápia mellett (add on) alkalmazták. A liraglutid kezdő napi dózisa 0,6 mg volt,

1. ÁBRA: A GLP-1-MIMETIKUMOK FELOSZTÁSA

exenatid BID=naponta kétszeri exenatid; **exenatid QW**=heti egyszeri exenatid

*a taspoglutid fejlesztésével leálltak



amelyet később 1,2 mg, illetve 1,8 mg maximális napi dóziséig lehetett emelni (az átlagos napi dózis végül 1,78 mg-nak adódott). Az antihyperglykaemiás kezelés az adott ország szakmai irányelveinek megfelelően történt, szükség szerint új antidiabetikum (inkretintengelyen ható készítmény kivételével) is alkalmazható volt. A vizsgálati készítményt a betegek szubkután, a nap azonos időpontjában adták be. A tervezett minimális követési idő 3,5 év volt, végül a követés medián tartama 3,8 évnak adódott. Számos kardiovaszkuláris végpontot analizáltak, értelemszerűen regisztráltak biztonságossági esemé-

nyeket is. A klinikai eseményeket független bizottság véleményezte és minősítette. A statisztikai analízis során vizsgálták a noninferioritást (95% CI felső határa 1,3), illetve ennek teljesülése esetén a superioritást.

Az elsődleges összevont végpont (kardiovaszkuláris halál, nem végzetes miokardiális infarktus, nem végzetes stroke) esélyhányadosa 0,87 (95% CI 0,78-0,97) volt, a noninferioritás kritériuma teljesült, és statisztikailag jól értékelhető superioritást is igazolni lehetett (1. táblázat). Az események alakulását szemléltető Kaplan–Meier-görbe a követés első événél kezdett fo-

1. TÁBLÁZAT: A LEADER-VIZSGÁLAT ELSŐDLEGES ÉS MÁSODLAGOS VÉGPONTJAINAK ALAKULÁSA

KIMENETELI ESEMÉNY	LIRAGLUTID (N=4668)		PLACEBO (N=4672)		ESÉLY-HÁNYADOS (95% CI)	P-ÉRTÉK (SZUPERIORITÁS)
	N (%)	INCIDENCIA (ESEMÉNY/100 BETEGÉV)	N (%)	INCIDENCIA (ESEMÉNY/100 BETEGÉV)		
ELSŐDLEGES ÖSSZEVONT VÉGPONT*	608 (13,0)	3,4	694 (14,9)	3,9	0,87 (0,78-0,97)	0,01
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)	0,02
KARDIOVASZKULÁRIS HALÁL	219 (4,7)	1,2	278 (6,0)	1,6	0,78 (0,66-0,93)	0,007
NEM KARDIOVASZKULÁRIS HALÁL	162 (3,5)	0,9	169 (3,6)	1,0	0,95 (0,77-1,18)	0,66
MIOKARDIÁLIS INFARKTUS	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)	0,16
KORONÁRIAREVASZKULARIZÁCIÓ	405 (8,7)	2,3	441 (9,4)	2,5	0,91 (0,80-1,04)	0,18
HOSPITALIZÁCIÓ INSTABIL ANGINA MIATT	122 (2,6)	0,7	124 (2,7)	0,7	0,98 (0,76-1,26)	0,87
HOSPITALIZÁCIÓ SZÍVELÉGTELENSÉG MIATT	218 (4,7)	1,2	248 (5,3)	1,4	0,87 (0,73-1,05)	0,14
MIKROVASZKULÁRIS ESEMÉNYEK	355 (7,6)	2,0	416 (8,9)	2,3	0,84 (0,73-0,97)	0,02
RETINOPATHIA	106 (2,3)	0,6	92 (2,0)	0,5	1,15 (0,87-1,52)	0,33
NEPHROPATHIA	268 (5,7)	1,5	337 (7,2)	1,9	0,78 (0,67-0,92)	0,003

* kardiovaszkuláris halál, nem végzetes miokardiális infarktus, nem végzetes stroke

** kardiovaszkuláris halál, nem végzetes miokardiális infarktus, nem végzetes stroke, koronáriarevaszkularizáció, hospitalizáció instabil angina miatt, hospitalizáció szívelégtelenség miatt

kozatosan nyílni. Az 1. táblázat adatai közül kiemelendő az összhalálozás, a kardiovaszkuláris halálozás, a miokardiális infarktusz és a renalis szövődmények csökkenése. Fontos adat, hogy a szívelégtelenség miatti hospitalizáció gyakorisága nem nőtt, inkább tendenciaszerűen mérséklődött.

A vizsgálat jelentőségét az adja, hogy a liraglutid nemcsak noninferiornak bizonyult (ami bőven elég lett volna a hatósági előírás teljesüléséhez), hanem egyes végpontokban szuperioritást lehetett megfigyelni. A hatásmechanizmusra értelemszerűen a vizsgálat nem szolgáltatott adatokat, de eléggé általános az a vélekedés, hogy több kardiovaszkuláris kockázati tényező (testsúly, vérnyomás, vércukor, lipidek, húgysav) összetett, előnyös változása állhatott a háttérben.

LIXISENATID – ELIXA-VIZSGÁLAT

A lixisenatiddal folytatott ELIXA-vizsgálat (Evaluation of LIXisenatide in Acute coronary syndrome) eredményeit először az Amerikai Diabétesz Társaság (ADA) 2015. évi kongresszusán (Boston, 2015. jún. 8.) ismerhettük meg, az írásos közlemény 2015 decemberében látott napvilágot (6). Az ELIXA a lixisenatid kardiológiai biztonságosságát vizsgálta, a gyógyszerügyi hatóság (FDA) 2008-ban közzétett előírásának megfelelően. A tanulmányban olyan 2-es típusú cukorbeteg vettek részt, akik akut koronáriszindrómát szenvedtek el, vagy instabil angina miatt kórházi kezelésre szorultak a beválasztás előtt maximum 180 nappal. A multicentrikus, véletlen besorolás elvét követő, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatba 6068 beteget vontak be, az aktív ágon 3034, az összehasonló ágon szintén 3034 beteg szerepelt. A vizsgálati készítményt (lixisenatid vagy placebo) a betegek a zajló antidiabetikus terápia megtartása mellett (add on) 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. A vizsgálati készítményt a betegek szubkután adták be. A medián követési idő 25 hónapnak adódott.

Az elsődleges összevont végpont (kardiovaszkuláris halál, nem végzetes miokardiális infarktus, nem végzetes stroke, instabil angina miatti hospitalizáció) esélyhányadosa 1,02 (95% CI 0,89-1,17) volt, a noninferioritás kritériuma teljesült, szuperioritást igazolni nem lehetett. A tanulmányban a szívelégtelenség miatti hospitalizáció nem nőtt (esélyhányados 0,96; 95% CI 0,75-1,23), az ösztörtalitás érdemben nem változott (esélyhányados 0,94; 95% CI 0,78-1,13). A vizsgálat igen nagy kardiovaszkuláris kockázattal rendelkező (akut koronáriszindrómát elszenvedett, vagy instabil angina miatt hospitalizált) 2-es típusú diabéteszben szenvedők körében igazolta, hogy a lixisenatid kardiovaszkuláris szempontból biztonságos készítmény. Fontos körülmény, hogy semmilyen aggály nem merült fel a szívelégtelenség miatti hospitalizáció klinikai végpontja terén sem.

DULAGLUTID – AWARD-VIZSGÁLATOK

A dulaglutid hetente egyszer adandó GLP-1-mimetikum, két dózisban (0,75 mg és 1,5 mg) került forgalomba. Hatása gyorsabban áll be, mint a szintén heti egyszer adandó exenatidé, és vízdoldékonysága miatt a beadás helyén nem képződik kis göb (7, 8). Klinikai hatékonyságát és biztonságosságát az AWARD elnevezésű, III. fázisú vizsgálatokban tesztelték, a legfontosabb vizsgálatok (AWARD 1-6) eredményeit 2014-ben és 2015-ben publikálták, ezeknek egy fontos

összesített elemzése 2016-ban látott napvilágot.

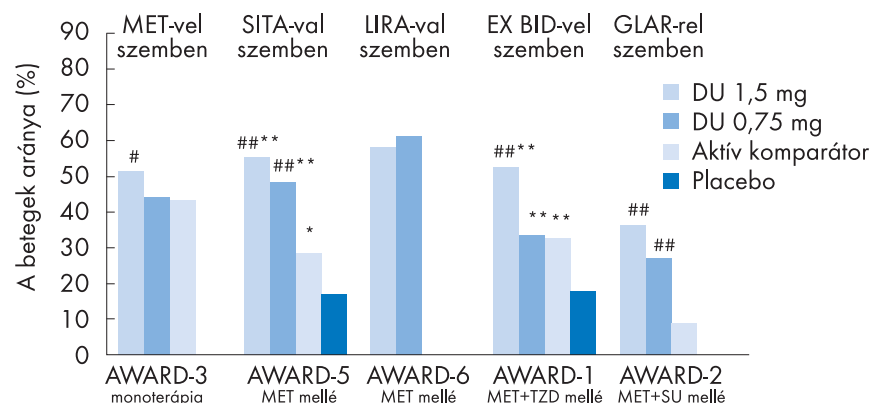
Dungan és munkatársai azt elemezték, hogyan alakulnak azok az események, amelyeknek a 2-es típusú diabétesz kezelése során talán a legfontosabb a klinikai relevanciája. A 2. ábra szemlélteti az egyes tanulmányokban azoknak a betegeknek az arányát, akiknél a kezelési célértéket (HbA_{1c} <7,0%) testsúlynövekedés és hypoglykaemia nélkül érték el (9). Látható, hogy a dulaglutid négy vizsgálatban jobb volt ebben a vonatkozásban, mint a placebo vagy a komparátor szer.

Egy további vizsgálat (AWARD-8) eredményei szintén 2016-ban jelentek meg (10). Az AWARD-8-vizsgálatban olyan 2-es típusú cukorbeteg (n=300) vettek részt, akik korábban glimepirid-monoterápiában részesültek, de anyagcserehelyzetük nem volt ideális (HbA_{1c} 7,5-9,5%). A betegek az aktív ágon a zajló kezelés megtartása mellett (add on) heti egyszer 1,5 mg dulaglutidot kaptak, az összehasonlító ágon placebo szerepelt, a vizsgálat tartama 24 hét volt. A vizsgálat igazolta, hogy glimepirid-dulaglutid mellett a HbA_{1c}-érték, az éhomi vércukor értékelhetően jobban csökkent, mint a glimepirid-placebo ágon. A testsúly szignifikánsan csökkent az aktív ágon, de a két ág közötti testsúlyváltozás egymástól értékelhetően nem különbözött. Gastrointestinalis mellékhatás és hypoglykaemiás esemény gyakrabban fordult elő az aktív ágon. A szerzők úgy összegezték az eredményeket, hogy a glimepirid-monoterápia bővítéseként alkalmazott glimepirid-dulaglutid kettős

2. ÁBRA: A KLINIKAILAG LEGFONTOSABB HATÉKONYSÁGI ÉS BIZTONSÁGOSÁGI PARAMÉTEREK ALAKULÁSA (HbA_{1c} <7,0%-OT ELÉRŐ BETEGEK ARÁNYA TESTSÚLYNÖVEKEDÉS ÉS HYPOGLYKAEMIA NÉLKÜL) AZ AWARD VIZSGÁLATOKBAN

(Forrás: Dungan KM, et al: Diabetes Metab Obes 2016; 18: 49–55.)

#p<0,05 és ##p<0,001 vs. aktív komparátor; *p<0,05 és **p<0,001 vs. placebo MET=metformin, SITA=sitagliptin, LIRA=liraglutid, EX BID=exenatid naponta kétszer, GLAR=glargin, SU=szulfanilurea, TZD=tiazolidindion, DU=dulaglutid



kombinációs kezelés előnyös haszon/kockázat arány mellett választható kezelési forma.

HETI EGYSZERI EXANATID

A heti egyszeri exenatiddal kapcsolatban 2016-ban publikálták a már zajló kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálat (EXSCEL) célját és módszertanát (11). A vizsgálat eseményvezérelt (1360 esemény bekövetkeztekor zárják a vizsgálatot), tervek szerint az eredményt 2017-ben ismerhetjük meg.

Gyakorlati vonatkozásban fontos újdonság volt az elmúlt egy évben, hogy a heti egyszeri exenatid beadását biztosító adagoló eszköz egyszerűbbé, könnyebben kezelhetőbbé vált.

FEJLESZTÉS ALATT, BEVEZETÉS ELŐTT ÁLLÓ GLP-1-MIMETIKUMOK

SEMAGLUTID – SUSTAIN-6-VIZSGÁLAT

A semaglutid a heti egyszer adandó GLP-1-receptoragonistáknak III. fázisú kutatási stádiumban lévő képviselője. Még nem törzskönyvezett készítménnyel egy időben fejlesztés alatt áll orális változata is (12). A semaglutid a liraglutid tovább módosított, acilált változata. Féléletideje meglehetősen hosszú (165–184 óra közötti), ennek következtében hetente egyszer adandó készítmény. A készítményt a SUSTAIN-6-vizsgálatokban tesztelték. A SUSTAIN-6-vizsgálat (Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes) a kardiovaszkuláris biztonságosságot volt hivatott tisztázni, ennek eredményét az EASD 2016. évi kongresszusán (2016. szeptember 16-án) ismerhettük meg, az írásos változat másnapról kezdve rendelkezésre állt (13).

A véletlen besorolás elvét követő, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban 2-es típusú cukorbeteg (n=3297) vettek részt, a betegek 83%-a kardiovaszkuláris betegségben és/vagy időült vesebetegségben szenvedett. A semaglutid két dózist (heti 1×0,5 mg, heti 1×1,0 mg) vizsgálták placebóval szemben, a fenntartó dózist fokozatosan érték el, amit aztán később változtatni nem lehetett. A medián követési

idő 2,1 év volt. A követés végén a betegek 99,6%-áról rendelkeztek alapvető adatokkal. A vizsgálatot a semaglutid noninferioritásának igazolása érdekében tervezték.

Az elsődleges összevont végpont (kardiovaszkuláris halál, nem végzetes miokardiális infarktus, nem végzetes stroke) esélyhányadosa 0,74 (95% CI 0,58-0,95; p<0,001 inferioritást nézve, p=0,02 szuperioritást tesztelve) volt. A nem végzetes miokardiális infarktus esélyhányadosa 0,74 (95% CI 0,51-1,07; p=0,12), a nem végzetes stroke-é 0,61 (95% CI 0,38-0,99; p=0,04) volt, a kardiovaszkuláris halál előfordulása tekintetében a két csoport között nem mutatkozott különbség (esélyhányados 0,98; 95% CI 0,65-1,48; p=0,92). Az új és a súlyosbodó nephropathia gyakorisága előnyösebben alakult, míg a retinopathiás szövdmények kockázata értékelhetően növekedett semaglutid (versus placebo) mellett. A placebokontrollált HbA_{1c}-érték 0,5 mg semaglutid mellett a kiindulási értékhez (8,7%) viszonyítva 0,7%-kal, 1,0 mg mellett 1,0%-kal csökkent (p<0,001). A placebokontrollált testsúly 0,5 mg semaglutid mellett a kiindulási értékhez (92,1 kg) viszonyítva 2,9 kg-mal, 1,0 mg mellett 4,3 kg-mal csökkent (p<0,001). Semaglutid mellett gastrointestinalis mellékhatás gyakrabban fordult elő. A biztonságossági mutatók (pancreatitis, pancreascarcinoma, epehólyag-rendellenesség, hypoglykaemia) alakulása nem adott okot aggodalomra, a szívfrekvencia semaglutid (versus placebo) mellett nőtt (2,0–2,5/min értékkel).

Az új készítmények sorában így a semaglutid a harmadik (az EMPA-REG [empagliflozin] és a LEADER [liraglutid] után), amelyről nemcsak a kardiovaszkuláris biztonságosságot, hanem az előnyt is igazolni lehetett.

TASPOGLUTID

A taspoqlutid hosszú hatástartamú GLP-1-analóg készítmény, az eredeti GLP-1-molekulával 93%-os azonoságot mutat. Hetente egyszer szubkután adandó. A regisztrációhoz szükséges III. fázisú vizsgálatokat a T-emerge-program keretén belül végezték. Nyolc randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatot terveztek. Az időközben gyűlt adatok, s leginkább

a T-emerge-2-vizsgálat során tett megfigyelések alapján az előállító cég úgy döntött 2010-ben, hogy a zajló vizsgálatosorozatot idő előtt, véglegesen felfüggeszti, és a készítmény további fejlesztésétől eláll. A döntés azért született, mert a vizsgálatokban a gastrointestinalis mellékhatások, a helyi és általános hiperszenzitivitási jelenségek elfogadhatatlanul nagy arányban fordultak elő. A transzparencia érdekében a bezárásig rendelkezésre álló adatokat közzétették (13).

EXENATID ITCA 650 – FREEDOM-2-VIZSGÁLAT

Bőr alá ültetendő, gyufaszál nagyságú ún. ozmotikus minipumpa (ITCA 650) folyamatosan, előre beállított módon adagolja az exenatidot 1 éven keresztül, miután a speciálisan fejlesztett minipumpa élettartama 1 év. Tervek szerint fél- és egyéves tartamú kiszerezése fog majd megjelenni. A bőr alá ültetik be, steril körülmények között, minimális invazivitással. A félévente-évente esedékes csere 5 mm-es bőrmetszést igényel. A III. fázisú vizsgálatokat FREEDOM néven folytatják, a 2016. évi ADA-kongresszuson ismertették az eddig szerzett jó tapasztalatokat (14), és a sitagliptinnel szemben végzett FREEDOM-2 randomizált, kontrollált, kettős vak, 1 éves vizsgálat meggyőző eredményeit (15).

GLP-1-MIMETIKUM ÉS BAZISINZULIN-ANALÓG FIX KOMBINÁCIÓJA

Az első fix kombinációs készítmény (inzulin degludek + liraglutid [IDegLira]; Xultophy[®]) hazánkban forgalomban van, körülbelül egy éve a hazai diabetológusok már saját tapasztalatokkal is rendelkezhetnek. Egyik alkalmazási lehetőségének megfelelően az inzulin-terápia intenzifikálásának új alternatíváját jelenti 2-es típusú diabéteszben (16), a készítmény azonban választható orális antidiabetikus kezelés után is (17).

Feltehetően a második fix kombinációs készítmény (inzulin glargin 100 E/ml + lixisenatid [iGlarLixi]; LixiLan[®]) is rövidesen piacra fog kerülni. A III. fázisú vizsgálatok 2014-ben kezdődtek. A LixiLan-O-tanulmány a napi egyszer adandó fix kombináció (inzulin

glargin 100 E/ml + lixisenatid) hatékonyságát és biztonságosságát vizsgálta lixisenatiddal és glarginnal szemben. A 30 hétre tervezett vizsgálatot 2-es típusú cukorbeteg (n=1170) körében végezték, a beválasztás előtti terápia metformin ± egy másik orális készítmény lehetett. A metformin adását a tanulmány során végig megtartották. A LixiLan jobban csökkentette a HbA_{1c}-értéket, mint a lixisenatid vagy a glargin önmagában (18). A LixiLan-L

tanulmányba olyan betegeket lehetett bevonni, akik bázisinzulin ± 2 orális készítmény mellett nem voltak jó anyagcsere-egyensúlyban. A 30 hétig tartó vizsgálatban 736 beteg vett részt, a mefformint megtartották a követés során. A LixiLan jobb glykaemiás kontrollt biztosított, mint a glargin önmagában. A testsúly LixiLan mellett előnyösebben változott (csökkent), a hypoglycaemia-kockázat nem nőtt (19).

ÖSSZEFOGLALÁS

A már forgalmazott és a várhatóan piacra kerülő új készítmények bővítik az antidiabetikus terápia lehetőségét 2-es típusú diabéteszben. Általános jellegzetességek mellett az egyes készítmények egyedi tulajdonságokkal is rendelkeznek. Mindez lehetővé teszi, hogy az egyénre szabott kezelési tervet egyre könnyebben meg tudjuk valósítani a 2-es típusú cukorbeteg kezelés során.

IRODALOM

- Jermendy Gy, Winkler G: Inkretintengylen ható terápia a diabétiológiai gyakorlatban. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2016.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: A patient-centered approach: Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38: 140–149.
- Gaál Zs, Gerő L, Hidvégi T, et al; ed: Jermendy Gy. A diabétes mellitus kórismézése, a cukorbeteg kezelés és gondozása felnőttkorban. A Magyar Diabétes Társaság szakmai irányelve, 2014. *Diabetologia Hungarica* 2014; 22 Suppl 1: 2–84.
- Winkler G. GLP-1-mimetikumok differenciálterápiája. *Diabetologia Hungarica* 2014; 22: 101–108.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. LEADER Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators: Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311–322.
- Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al; ELIXA Investigators. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015; 373: 2247–2257.
- Jermendy Gy. Dulaglutid (Trulicity®) – új, hosszú hatású, hetente egyszer adandó GLP-1-mimetikum a 2-es típusú diabétes kezelésében. *Metabolizmus* 2016; 14: 2–7.
- Jermendy Gy. Néhány fontos mérlegelési szempont a heti egyszer alkalmazandó dulaglutid választásakor. *Metabolizmus* 2016; 14: 270–273.
- Dungan KM, Raz I, Skrivaneck Z, et al. Achieving the composite endpoint of glycated haemoglobin <7.0%, no weight gain and no hypoglycaemia in the once-weekly dulaglutide AWARD programme. *Diabetes Obes Metab* 2016; 18: 49–55.
- Dungan KM, Weitgasser R, Perez Manghi F, et al. A 24-week study to evaluate the efficacy and safety of once-weekly dulaglutide added on to glimepiride in type 2 diabetes (AWARD-8). *Diabetes Obes Metab* 2016; 18: 475–482.
- Holman RR, Bethel MA, George J, et al. Rationale and design of the EXenatide Study of Cardiovascular Event Lowering (EXSCEL) trial. *Am Heart J* 2016; 174: 103–110.
- Jermendy Gy, Winkler G. Fejlesztés alatt, regisztráció előtt álló GLP-1-mimetikumok. *Diabetologia Hungarica* 2016. 24: 217–221.
- Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. SUSTAIN-6 Investigators: Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016. szept. 15. [előzetes elektronikus közlés]
- Whitson A, Azeem R, Alessi T, et al. ITCA 650: a novel therapeutic approach to treating type 2 diabetes. *Diabetes* 2016 (Suppl 1); 65: A267.
- Rosenstock J, Denham D, Prabhakar P, et al. Superior efficacy of ITCA 650 vs. sitagliptin in uncontrolled type 2 diabetes on metformin: the FREEDOM-2 randomized, double-blind, 1-year study. *Diabetes* 2016 (Suppl 1); 65: A47.
- Jermendy Gy. Az inzulinterápia intenzifikálásának új alternatívája 2-es típusú diabéteszben: bázisinzulin-analóg + GLP-1-mimetikum fix kombinációja. *Diabetologia Hungarica* 2015; 23: 181–188.
- Jermendy Gy: Degludek + liraglutid fix kombináció (Xultophy®) – új lehetőség az orális antidiabetikus kezelés elégtelenségekor 2-es típusú diabéteszben. *Diabetologia Hungarica* 2016; 24 Suppl 2: 17–23.
- Rosenstock J, Aronson R, Grunberger G, et al. LixiLan-O Trial Investigators: Benefits of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide, versus insulin glargine and lixisenatide monocomponents in type 2 diabetes inadequately controlled with oral agents: the LixiLan-O randomized trial. *Diabetes Care* 2016 Aug 15. [előzetes elektronikus közlés]
- Aroda VR, Rosenstock J, Wysham C, et al. LixiLan-L Trial Investigators: Efficacy and safety of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin and metformin: the LixiLan-L randomized trial. *Diabetes Care* 2016 Sep 20. [előzetes elektronikus közlés]

Jelen

VOLTUNK VAGYUNK LESZÜNK

a diabetológiában

DIAPREL® MR60

Diaprel MR 60 mg módosított hatóanyagleadású tablettá (gliklazid)

Jav.: 2-es típusú, nem inzulindependens diabetes mellitus kezelése felnőttek esetében, amennyiben a vércukorszint diétával, testmozgással és testtömeg-csökkentéssel nem tartható egyensúlyban.
Adagolás és alkalmazás: 1/2-2 tablettá naponta egyszer, a reggeli elfogyasztásakor, szájon át. Időseknel is és enyhe vagy közepes súlyos veseelégtelenségben szenvedőknél gondos orvosi ellenőrzés mellett változatlan adag adható. Felelhető. Hypoglykaemia kockázatának kitett betegek esetében a javasolt minimális napi kezdő adag 30 mg. Kombináció más antidiabetikumokkal: biguanid-származékokkal, alfa-gliukozidáz-gátlókkal vagy inzulinnal (szoros orvosi ellenőrzés mellett) kombinálható. **Ellenjav.:** túlérzékenység (egyéb szulfonilurea-származékokkal, szulfonamidokkal szemben is); 1-es típusú diabetes; diabeteses pre-kóma és kóma, diabeteses ketoacidózis; súlyos vese- vagy májelégtelenség; mikonazol-kezelés; szoptatás. **Különleges figyelmeztetések:** Hypoglykaemia jelentkezhethet túladagolás, elégtelen kalória- vagy gliukóz bevitel esetén, hosszú, megerőltető fizikai aktivitás után és súlyos máj- vagy veseelégtelenség esetén. Hospitalizáció is szükségessé válhat, és a gliukóz adagolását még néhány napig folytatni kell. A betegeket tájékoztatni kell a követendő táplálkozás, a rendszeres testmozgás és a vércukorszint rendszeres ellenőrzésének fontosságáról. Csak akkor adható, ha a beteg rendszeresen étkezik. Elővigyázatosság szükséges G6PD-hiányban. Laktózt tartalmaz. **Együttes alkalmazás:** Hypoglykaemia kockázata – *ellenjavallt:* mikonazol; *nem javasolt:* fenilbutazon, alkohol; *fokozott körültekintéssel adható:* egyéb antidiabetikumok, béta-blokkolók, flukonazol, ACE-gátlók (kaptopril, enalapril), H2-receptor antagonisták, MAO-gátlók, szulfonamidok, klaritromicin és NSAID-ok. **Hyperglykaemia kockázata – nem javasolt:** danazol; *óvatosan adható:* nagy dózisú klórpromazin, gliukokortikoidok, ritodrin, szalbutamol, terbutalin, orbáncfűvet tartalmazó készítmények. **Dysglykaemia kockázata – óvatosan adható:** fluorokinolonok; *mérlegelendő:* antikoaguláns terápia (pl. warfarin). **Terhesség és szoptatás:** inzulinnal javasolt átállni már a teherbeesés előtt, vagy legkésőbb a terhesség kimutatásakor. **Szoptatás:** ellenjav. **Gépjárművezetés és gépek kezelése:** hypoglycaemia lehetséges, különösen a kezelés kezdetén. **Mellékhatások:** Hypoglykaemia, hasi fájdalom, hányinger, hányás, emésztési zavarok, hasmenés és székrekedés. **Ritkán:** haematológiai elváltozások, melyek általában reverzibilisek (anaemia, leucopenia, thrombocytopenia, granulocytopenia). Májenzimek aktivitásának fokozódása (AST, ALT, alkalicus foszfatáz), hepatitis (izolált esetekben). Cholestaticus sárgaság esetén a kezelést fel kell függeszteni. Átmeneti látászavarok a kezelés kezdetén. **Ritkábban előforduló:** bőrküetés, pruritus, urticaria, angioedema, erythema, maculopapulósus bőrküetés, bullosus reakciók, úgymint Stevens-Johnson szindróma, toxikus epidermális necrolysis és DRESS. Erythrocytopenia, agranulocytosis, haemolyticus anaemia, pancytopenia, allergiás vasculitis, hyponatraemia, a májenzimek szintjének emelkedése, a májfunkció zavara (cholestasis és sárgaság), és hepatitis, májelégtelenség. **Túladagolás:** a súlyos hypoglykaemia sürgősen intravenás gliukózt, azonnali kórházi kezelést és megfigyelést igényel. **Farmakodinámiai tulajdonságok:** a Langerhans-szigetek β -sejtjeinek inzulinszekrécióját serkentve csökkenti a vércukorszintet, ezzel helyreállítja a posztprandialis, első inzulin-szekréciós csúcsot, továbbá megnyújtja az inzulin-elválasztás második fázisának időtartamát étkezés vagy gliukóz fogyasztása után. **Kiszárlás:** 30x. Alkalmazási előírás OGYI-eng. száma: OGYI/28348/2015 (2016. április 1.) Kiadhatóság: II./I. csoport. Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V). Közfiznanszírozás alapjául elfogadott ára: 1321Ft, HFIX 55% támogatási jogcímen rendelés esetén a támogatás összege: 444Ft, térítési díj: 877Ft. (Hatályos 2014.10.01-től). Rövid alkalmazási előírás. Alkalmazás előtt tanulmányozza a teljes alkalmazási előírást! Ez az információs anyag kizárólag gyógyszer, gyógyászati segédeszköz rendelésre, használatának betanítására és forgalmazására jogosult egészségügyi szakemberek részére készült. Servier Hungária Kft. 1062 Budapest, Váci út 1-3. Tel: +36(1)238-7799, Fax: +36(1)238-7966, www.servier.hu (v10).

Kilóg a SURból



- ✓ GLP-1 agonistákkal összevethető metabolikus hatékonyság¹
- ✓ DPP-4 gátlókkal összevethető hipoglikémia ráta²
- ✓ Elérhető áron

DIAPREL[®] MR60

Diaprel MR 60 mg módosított hatóanyagleadású tabletta (gliklizid)

Jav.: 2-es típusú, nem inzulindependens diabetes mellitus kezelése felnőttek esetében, amennyiben a vércukorszint diétával, testmozgással és testtömeg-csökkentéssel nem tartható egyensúlyban. **Adagolás és alkalmazás:** ½-2 tabletta naponta egyszer, a reggeli elfogyasztásakor, szájon át. Időseknek is és enyhe vagy közepesúlyos veseelégtelenségben szenvedőknél gondos orvosi ellenőrzés mellett változatlan adag adható. Felezhető. Hipoglykaemia kockázatának kitett betegek esetében a javasolt minimális napi kezdő adag 30 mg. **Kombináció más antidiabetikumokkal:** biguanid-származékokkal, alfa-glükózidáz-gátlókkal vagy inzulinnal (szoros orvosi ellenőrzés mellett) kombinálható. **Ellenjav.:** túlérzékenység (egyéb szulfonilurea-származékokkal, szulfonamidokkal szemben is); 1-es típusú diabetes; diabeteses pre-kóma és kóma, diabeteses ketoacidosis; súlyos vese- vagy májelégtelenség; mikonazol-kezelés; szoptatás. **Különleges figyelmeztetések:** Hipoglykaemia jelentkezhethet túladagolás, elégtelen kalória- vagy glükóz bevitel esetén, hosszú, megerőltető fizikai aktivitás után és súlyos máj- vagy veseelégtelenség esetén. Hospitalizáció is szükségessé válhat, és a glükóz adagolását még néhány napig folytatni kell. A betegeket tájékoztatni kell a követendő táplálkozás, a rendszeres testmozgás és a vércukorszint rendszeres ellenőrzésének fontosságáról. Csak akkor adható, ha a beteg rendszeresen étkezik. Elővigyázatosság szükséges G6PD-hiányban. Laktózt tartalmaz. **Együttes alkalmazás:** Hipoglykaemia kockázata – ellenjavallt: mikonazol; nem javasolt: fenilbutazon, alkohol; fokozott körültekintéssel adható: egyéb antidiabetikumok, béta-blokkolók, flukonazol, ACE-gátlók (kaptopril, enalapril), H₂-receptor antagonisták, MAO-gátlók, szulfonamidok, klaritromicin és NSAID-ok. **Hyperglykaemia kockázata** – nem javasolt: danazol; óvatosan adható: nagy dózisú klórpromazin, glükokortikoidok, ritodrin, szalbutamol, terbutalin, orbáncfűvet tartalmazó készítmények. **Dysglykaemia kockázata** – óvatosan adható: fluorokinolonok; mérlegetendő: antikoaguláns terápia (pl. warfarin). **Terhesség és szoptatás:** inzulinra javasolt áttérni már a teherbeesés előtt, vagy legkésőbb a terhesség kimutatásakor. **Szoptatás:** ellenjav. **Gépjárművezetés és gépek kezelése:** hipoglycaemia lehetséges, különösen a kezelés kezdetén. **Mellékhatások:** Hipoglykaemia, hasi fájdalom, hányinger, hányás, emésztési zavarok, hasmenés és székrekedés. **Ritkán:** haematológiai elváltozások, melyek általában reverzibilisek (anaemia, leucopenia, thrombocytopenia, granulocytopenia). Májenzimek aktivitásának fokozódása (AST, ALT, alkalikus foszfatáz), hepatitis (izolált esetekben). Cholestatis sárgaság esetén a kezelést fel kell függeszteni. Átmeneti látászavarok a kezelés kezdetén. **Ritkábban előforduló:** bőrkiütés, pruritus, urticaria, angioedema, erythema, maculopapulosus bőrkiütés, bullosus reakciók, úgymint Stevens-Johnson szindróma, toxikus epidermális necrolysis és DRESS. Erythrocytopenia, agranulocytosis, haemolyticus anaemia, pancytopenia, allergiás vasculitis, hyponatraemia, a májenzimek szintjének emelkedése, a májfunkció zavara (cholestasis és sárgaság), és hepatitis, májelégtelenség. **Túladagolás:** a súlyos hipoglykaemia sürgősen intravenás glükózzal, azonnali kórházi kezelést és megfigyelést igényel. **Farmakodinámiai tulajdonságok:** a Langerhans-szigetek β-sejtjeinek inzulinszekrécióját serkentve csökkenti a vércukorszintet, ezzel helyreállítja a posztprandialis, első inzulin-szekréciós csúcsot, továbbá megnyújtja az inzulin-elválasztás második fázisának időtartamát étkezés vagy glükóz fogyasztása után. **Kiszárolás:** 30x. Alkalmazási előírás OGYI-eng. száma: OGYI/28348/2015 (2016. április 1.) Kiadhatóság: II./I. csoport. Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V). Közfinszírozás alapjául elfogadott ára: 1321 Ft, HFX 55% támogatási jogcímen rendelés esetén a támogatás összege: 444 Ft, térítési díj: 877 Ft. (Hatályos 2014.10.01-től). Rövid alkalmazási előírás. Alkalmazás előtt tanulmányozza a teljes alkalmazási előírást! Ez az információs anyag kizárólag gyógyszer, gyógyászati segédeszköz rendelésére, használatának betanítására és forgalmazására jogosult egészségügyi szakemberek részére készült. Servier Hungária Kft. 1062 Budapest, Váci út 1-3. Tel: +36(1)238-7799, Fax: +36(1)238-7966, www.servier.hu (v10).

1. Inzucchi et al.: ADA/EASD Position Statement Update, Diabetes Care 2015; 38: 140-149. I DOI: 10.2337/dc14-2441
2. Mbanya et al.: Incidence of hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with gliklizide versus DPP-4 inhibitors during Ramadan, Diabetes Research and Clinical Practice 109 (2015) 226-232