

Diabetológia: GetGoal-P

(GLP-1 agonist AVE0010 in patients with type 2 diabetes mellitus for glycemic control and safety evaluation)

A véletlen besorolásos, prospektív, kettős vak tanulmány a közelmúltban hazánkban is forgalomba került új GLP-1-mimetikum, a lixiszenatid egyik alkalmazási lehetőségét vizsgálta. A lixiszenatid III. fázisú vizsgálatait GetGoal összefoglaló elnevezéssel illeték, a mozaikszó a vizsgálatok célját (és a lixiszenatid betűjelét) tartalmazó mondatból származik. Az új készítményt 2-es típusú diabéteszben szenvedő olyan betegek körében tesztelték, akiknek anyagcserehelyezete pioglitazon ($\pm$ metformin) mellett nem volt jó egyensúlyban. A 24 hét után további 52 hétre meghosszabbított vizsgálatban a naponta egyszer adott lixiszenatiddal kiegészített kezelés értékelhetően javította a glikémiás kontrollt.

A vizsgálat háttere

A 2-es típusú diabéteszben szenvedők kezelési lehetőségei napjainkban folyamatosan bővülnek. Néhány évvel ezelőtt jelentek meg az inkretintengelyen ható készítmények, az intenzív és sikeres kutatás eredményeképpen a hatástani csoporton belül ma már két alcsoportot (GLP-1-receptor-agonisták [GLP-1-RA], dipeptidilpeptidáz-4-gátlók [DPP-4-gátlók]) különböztetünk meg. A legújabb GLP-1-RA készítmény, a lixiszenatid európai regisztrációja 2013 második felében megtörtént, a hazai bevezetés 2014 első hónapjaiban zajlik.

A lixiszenatid új, döntően prandialis ható GLP-1-RA készítmény. A lixiszenatid és a humán natív GLP-1 aminosav-szekvenciája között 50%-os egyezés van. Az aminosavsorrend és a térbeli struktúra változása következtében a lixiszenatid ellenáll a DPP-4 enzim inaktíváló hatásának. A hatóanyag specifikusan kötődik a GLP-1-receptorokhoz, s farmakológiai mértékű GLP-1-agonista hatást fejt ki. A lixiszenatidot szubkután kell beadni, szokásos napi dózisa $1 \times 20 \mu\text{g}$, a gasztrointesztinális mellékhatások

mérséklése érdekében a kezelés első 2 hetében a napi dózis $1 \times 10 \mu\text{g}$.

A lixiszenatiddal folytatott III. fázisú klinikai vizsgálatokat GetGoal elnevezéssel jelölték. A GetGoal vizsgálatokban 50 ország mintegy 900 vizsgálóhelyén közel 3000 cukorbeteg vett részt. A GetGoal-P elnevezésű vizsgálat a pioglitazon ($\pm$ metformin) mellett alkalmazott lixiszenatid hatásosságát és biztonságosságát tesztelte, erre utal a vizsgálat elnevezésében a „P” betű.

A vizsgált betegcsoport

A vizsgálatban 2-es típusú diabéteszben szenvedők vettek részt, a betegek előzetes kezelése napi legalább 30 mg pioglitazon adását jelentette, metforminnal (legkisebb napi dózis: 1500 mg) együtt vagy anélkül. A HbA_{1c} -érték 7,0–10,0% lehetett. A legfontosabb kizárási feltételek: más antidiabetikum használata a beválasztás előtti 3 hónapban, éhomi vércukor $>13,9 \text{ mmol/l}$, kórelőzményben pankreatitisz, pankreatektómia, gyomorműtét, gyulladásos bélbetegség, acidózissal járó állapot; végstádiumú veseelégtelenség (pioglitazon esetén), illetve szérumkreatinin $>1,4 \text{ mg/dl}$ (nők) vagy $>1,5 \text{ mg/dl}$ (férfiak)



Prof. dr. Jermendy György

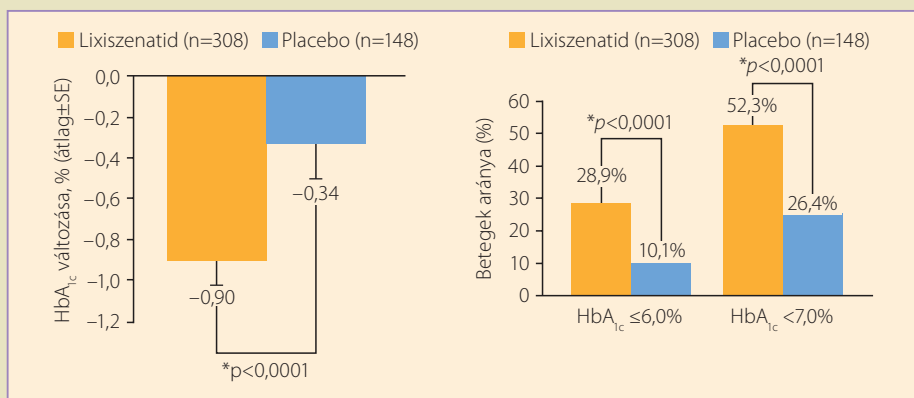
Az MTA doktora. Címzetes egyetemi tanár, osztályvezető főorvos, Bajcsy-Zsilinszky Kórház, III. Belgyógyászati Oktató Osztály, Budapest

a metformint is kapók körében; olyan gasztrointesztinális megbetegedés, amely hányással járt a beválasztást megelőző 6 hónapban.

A vizsgálatban végül 484 beteg vett részt, az aktív ágon 323 beteg, a placeboágon 161 beteg szerepelt. A betegek átlagos életkora 55,3–56,0 év, a HbA_{1c} átlagértéke 8,1%, a diabétesztartam 8,1 év, a testtömegindex 33,7–34,4 kg/m^2 volt. Metformint a betegek 81%-a kapott, átlagosan napi 2000 mg-os dózisban. A pioglitazon napi dózisa 30 mg volt a kiindulási helyzetben mindkét vizsgálati csoportban. A vizsgálat végén a betegek 92%-a érte el a lixiszenatid napi 20 μg -os fenntartó dózisát.

A vizsgálat módja

A véletlen besorolás elvét követő, kettős vak, placebokontrollos, kétágú, multicentrikus vizsgálatot 13 ország 150 vizsgálóhelyén folytatták. A ran-



1. ábra. A HbA_{1c}-érték ($\bar{x} \pm SE$) kiindulási helyzethez viszonyított változása (A), illetve a kezelési célértéket (HbA_{1c} <7,0% és <6,5%) elérő betegek aránya (B) a vizsgálat 24. heténél

domizációt követően a kettős vak vizsgálat tartama 24 hét volt. A vizsgálat elsődleges végpontját a 24. héten értékelték, de további, legalább 52 hétre terjedő placebokontrollos követést is megvalósítottak, így a vizsgálat teljes tartama 76 hétnek adódott.

A véletlen besorolást követően a betegek az aktív kezelési ágon lixisenatidot kaptak (naponta egyszer 20 µg szubkután, kétszer egy hétre terjedő dózisztitrálást [1×10 µg, majd 1×15 µg adását] követően), az összehasonlító ágon placebót alkalmaztak.

A vizsgálat elsődleges végpontja a HbA_{1c}-érték alakulása volt. Értékeltek a kezelési célt (HbA_{1c} <7,0%, ill. <6,5%) elérők arányát, az éhomi vércukor, a testsúly, a HOMA-B értéket és azok arányát, akik a vizsgálat során „mentő” (rescue) antidiabetikumra szorultak egy előre rögzített vércukor- és HbA_{1c}-határérték átlépése kapcsán. Biztonságossági paraméterként regisztrálták a hipoglikémia előfordulását, a lokális bőrreakciót, a pankreatitisz előfordulását a szokásos súlyos, nem várt események követése mellett.

Eredmények

A vizsgálat 24. heténél. A lixisenatid 0,9%-kal csökkentette a kiindulási HbA_{1c}-értéket (a placebocsoportban a csökkenés mértéke 0,34% volt). A pla-

cebóval korrigált változás átlaga -0,56%-nak adódott ($p<0,0001$). Az előre meghatározott kezelési célértéket (HbA_{1c} <7,0%, ill. <6,5%) elérők aránya számottevően nagyobb volt a lixisenatiddal kezelt csoportban, mint a placebocsoportban (HbA_{1c} <7,0% célérték esetében lixisenatid: 52,3%, placebo: 26,4% [$p<0,0001$]; HbA_{1c} <6,5% célérték esetében lixisenatid: 28,9%, placebo: 10,1% [$p<0,0001$]) (1. ábra).

A lixisenatid értékelhetően csökkentette az éhomi vércukorértéket, a változás átlaga -1,16 mmol/l volt az aktív ágon és -0,32 mmol/l a placebocsoportban; a placebóval korrigált változás átlaga -0,84 mmol/l-nek adódott ($p<0,0001$).

A lixisenatidot kapó betegek csoportjában a 24. héten minimális testsúlycsökkenés (-0,2 kg), a placeboágon minimális testsúlynövekedés (+0,2 kg) volt megfigyelhető. A különbség (-0,41 kg) statisztikailag nem szignifikáns ($p=0,19$).

A HOMA-B értéke mindkét kezelési ágon nőtt, a két ág között a változást tekintve nem mutatkozott statisztikailag értékelhető különbség (-0,25).

„Rescue” antidiabetikum adására ritkábban volt szükség a lixisenatidágon (3,8%), mint a placebocsoportban (11,3%).

Az éhomi plazmainzulin jobban csökkent a lixisenatidágon, mint

a placeboágon, a különbség (-9,36 pmol/l) statisztikailag értékelhető volt.

A nemkívánatos mellékhatásokat elemezve kiderült, hogy a tanulmány során egy haláleset (heveny szívinfarktus) fordult elő a placebocsoportban, egy további beteg (szintén a placebo-csoportban) a vizsgálati szer adásának felfüggesztése után halt meg (nyombélfekély perforációja miatt). Súlyos hipoglikémiát egyetlen esetben sem észleltek. A tüneteket okozó hipoglikémia valamelyest gyakoribb volt a lixisenatidágon (3,4%), mint a placebocsoportban (1,2%). A gasztrointesztinális mellékhatások között az émelygés és a hányás gyakoribb volt a lixisenatidágon (23,5% és 6,8%), mint a placebocsoportban (10,6% és 3,7%).

Allergiás reakciót a lixisenatidot kapó betegek között 6 esetben (1,9%), a placebót kapók között 1 esetben (0,6%) figyeltek meg. Egy beteg allergiás dermatitisze, illetve egy másik beteg angioödémája, anafilaxiás reakciója és allergiás kötőhártya-gyulladás állhatott oki összefüggésben a lixisenatid adásával.

A beadás helyén jelentkező enyhe és átmeneti reakciót a lixisenatidot kapó csoportban 4,0%-ban figyeltek meg, ez az arány a placebót kapók között 4,3% volt.

A vizsgálat 76. heténél. A lixisenatid előnyös hatása a kiterjesztés során fennmaradt. A HbA_{1c}-érték a kiindulási helyzethez viszonyítva -1,1%-kal változott, a placeboágon a változás mértéke -0,6% volt. A HbA_{1c} átlagértéke a 76. hétnél a lixisenatidágon 6,9%, a placeboágon 7,3% volt.

Pankreatitist nem regisztráltak. A lixiszenatidágon 9 esetben (2,8%), a placeboágon pedig 4 esetben (2,5%) találtak 20 ng/l-t meghaladó kalcitoninértéket. A talált értéket klinikailag mindössze 1 esetben értékelték jelentősnek (a beteg placebót kapott).

A klinikus megjegyzése

A 24 hétre terjedő vizsgálat igazolta, hogy a pioglitazon ($\pm$ metformin) mellett alkalmazott napi $1 \times 20 \mu\text{g}$ lixiszenatid értékelhetően javította a 2-es típusú diabetesben szenvedők anyagcserehelyzetét, a jó glikémiás kontroll a zárást követően további 52 héten keresztül fennmaradt. A vizsgálat lényegében a lixiszenatid hármas kombinációban történő alkalmazási lehetőségéről ad felvilágosítást, hiszen a betegek 81%-a a pioglitazon mellett metformint is kapott.

A vizsgálat felépítése, kivitelezése megfelel a nagy, randomizált, kontrollcsoportos klinikai tanulmányok követelményeinek, így az eredmények megfelelő evidenciát jelentenek az új antidiabetikum hatékonyságára és biztonságosságára vonatkozóan. A GetGoal programon belül további vizsgálatok is történtek, amelyek igazolták, hogy a lixiszenatid jól alkalmazható metformin mellett ketős kombinációban, illetve más összetételű hármas kombinációban is (szulfonilurea és metformin mellett). Az exenatiddal szemben végzett közvetlen összehasonlító vizsgálat igazolta, hogy a lixiszenatid nem rosszabb, mint az exenatid a glikémiás hatékonyságot tekintve (non-inferioritási vizsgálat). Új területet jelent a lixiszenatid és a bázisinzulin kombinált alkalmazása, a GetGoal programon belül ilyen jellegű vizsgálatok is zajlottak.

A jelenlegi vizsgálatból nem derül ki, de más GetGoal tanulmányok igazol-

ták, hogy a lixiszenatid egyik jellegzetessége a posztprandiális vércukorérték csökkentése. A hatás hátterében döntő jelentőséggel bír a gyomorürülés lassítása. E tulajdonság kapcsán jött létre a közelmúltban a GLP-1-RA készítmények alcsoportba sorolása (prandiális, illetve nem prandiális GLP-1-RA készítmények). A rövid hatástartamú, döntően a posztprandiális vércukorértéket befolyásoló készítmények kerültek a prandiális csoportba (lixiszenatid, exenatid naponta kétszer adva). Ez a tulajdonság alapozza meg egyébként azt is, hogy a lixiszenatid jól kombinálható bázisinzulin-analóggal (pl. glargin), amely az éhomi és étkezés előtti vércukorértékek kontrollálását biztosítja.

A GLP-1-RA készítmények további jellemző tulajdonsága a testsúlycsökkentő hatás. A jelenlegi tanulmányban ez csak olyan értelemben érvényesült, hogy a lixiszenatid ellensúlyozta a pioglitazon jól ismert testsúlynövelő hatását.

A lixiszenatid hazánkban Lyxumia® néven került forgalomba 2014 első heteiben. Az alkalmazási előírás az alábbiak szerint jelöli ki helyét: „A Lyxumia® 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő felnőttek kezelésére javallott orális vércukorszint-csökkentő gyógyszerekkel és/vagy bázis inzulinnal kombinálva a megfelelő vércukorszint eléréséhez, ha ezek a gyógyszerek diétával és testmozgással együtt nem biztosítanak megfelelő vércukorszintet. Kezdő adag: az adagolás $10 \mu\text{g}$ Lyxumia®-val kezdődik, naponta egyszer 14 napon keresztül. Fenntartó adag: a Lyxumia® állandó fenntartó adagja $20 \mu\text{g}$ naponta egyszer a 15. naptól kezdve. A Lyxumia® naponta egyszer, a napi első étkezés vagy az esti étkezés előtt 1 órán belül kerül alkalmazásra.”

Hangsúlyozandó körülmény, hogy az alkalmazási előírásban rögzített fel-

használási terület és a támogatással történő rendelési lehetőség nem esik teljesen egybe. Hazánkban a Lyxumia® 70%-os társadalombiztosítási támogatásban részesül akkor, ha a 70% emelt támogatási kategória 1. pontjában rögzített feltételek teljesülnek.

Levelezési cím: gyjermendy@bajcsy.hu

Az ismertetés a következő közlemény alapján készült:

• Pinget M, Goldenberg R, Niemoeller E, Muehlen-Bartmer I, Guo H, Aronson R. Efficacy and safety of lixisenatide once daily versus placebo in type 2 diabetes insufficiently controlled on pioglitazone (GetGoal-P). Diabetes Obes Metab 2013;15:1000–1007

Csatlakozó irodalom:

1. Campbell RK. Clarifying the role of incretin-based therapies in the treatment of type 2 diabetes mellitus. Clin Ther 2011;33:511–527
2. Aroda VR, Ratner R. The safety and tolerability of GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes: a review. Diabetes Metab Res Rev 2011;27:528–542
3. Werner U, Haschke G, Herling AW, Kramer W. Pharmacological profile of lixisenatide: a new GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes. Regul Pept 2010;164:58–64
4. Christensen M, Knop FK, Vilsbøll T, Holst JJ. Lixisenatide for type 2 diabetes mellitus. Expert Opin Investig Drugs 2011;20:549–557
5. Linnebjerg H, Park S, Kothare PA, Trautmann ME, Mace K, Fineman M, Wilding I, Nauck M, Horowitz M. Effect of exenatide on gastric emptying and relationship to postprandial glycemia in type 2 diabetes. Regul Pept 2008;151:123–129
6. Vilsbøll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, Gluud LL. Effects of glucagonlike peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. BMJ 2012;344:d7771
7. Lorenz M, Pfeiffer C, Steinsträßer A, Becker RH, Rütten H, Ruus P, Horowitz M. Effects of lixisenatide once daily on gastric emptying in type 2 diabetes – Relationship to postprandial glycemia. Regul Pept 2013;185C:1–8
8. Fineman MS, Cirincione BB, Maggs D, Diamant M. GLP-1 based therapies: differential effects on fasting and postprandial glucose. Diabetes Obes Metab 2012;14:675–688
9. Jermendy Gy, Winkler G. Inkretinhatáson alapuló antidiabetikus terápia cukorbetegségben. Medicina, Bp., 2009
10. Jermendy Gy. Inkretintengelyen ható gyógyszerek a 2-es típusú diabetes kezelésében. Orv Hetil 2011;152:1931–1940
11. Jermendy Gy. Lixisenatid: új, döntően prandiális hatású GLP-1-receptoragonista készítmény a 2-es típusú diabetes kezelésében. LAM 2013;23:413–419