

Terméknevet és hatóanyag nevet is tartalmazó sajtóanyag, kizárólag orvosi szakmai médiában történő megjelenéshez

RECORD vizsgálat után...

Hatékony és biztonságos rozigitazonnal

A rozigitazon (Avandia) a 2-es típusú diabétesz kezelésében széles körben alkalmazott orális antidiabetikum. Hatását a nukleáris PPAR γ receptor agonistájaként fejt ki, csökkenti a 2-es típusú diabétesz kórfejlődésében meghatározó szerepet játszó inzulinrezisztenciát. Ennek további következménye, hogy csökken a szervezet inzulinigénye, így a béta-sejtek kímélése révén béta-sejt protektív hatást is kifejt.

Egy antidiabetikus szernél alapvető elvárás a szénhidrát anyagcsere javítása, továbbá hosszú távon a szövödmények kialakulásának lassítása, így értelemszerűen rozigitazon esetében is ezen kérdések megválaszolására törekedtek a klinikai vizsgálatok tervezésekor.

Már a korai vizsgálatokból ismert volt, hogy a rozigitazon a HbA1c 1,0-1,5% pontos csökkentésére képes, ami jól összevethető a széles körben elterjedt metformin és szulfanilureák hatékonyságával¹⁻². Ugyanakkor a 2-es típusú diabétesz kezelésének alapköveként számotartott UKPDS vizsgálat eredményeinek közzététele óta ismert, hogy a 2-es típusú diabétesz egy folyamatosan romló, progresszív betegség, és a progressziót megállítani nem, csupán lassítani lehet. A háttérben a béta-sejt funkció fokozatos beszűkülése áll. A rozigitazon preklinikai szinten igazolt béta-sejt protektív hatásából joggal volt feltételezhető, hogy alkalmazásával a diabétesz progresszió hatékonyabb fékezése, azaz tartósabb glikémiás kontroll érhető el. Ezt a kérdést tanulmányozta a prospektív, randomizált, duplavak elrendezésű **ADOPT** (A Diabetes Outcome and Progression Trial)³ vizsgálat 4351 frissen felfedezett 2-es típusú diabéteszes beteg bevonásával, melyben rozigitazonnal volt leghosszabb távon fenntartható a glikémiás kontroll. Konkrétan rozigitazonnal átlagosan 57 hónapig, metforminnal átlagosan 45 hónapig, míg glibenclammiddal átlagosan 33 hónapig volt fenntartható a 7% alatti HbA1c. Az alább részletezésre kerülő RECORD vizsgálat kombinált kezelés mellett is megerősítette a rozigitazon hosszú távú glikémiás kontrollt biztosító hatását.

A rozigitazon inzulinsensitizer lévén az inzulinrezisztenciához kapcsolódó számos kardiovaszkuláris rizikófaktort ill. markert kedvezően befolyásolja: kis mértékben csökkenti a vérnyomást, növeli a HDL-koleszterint, csökkenti az atherogén small dense LDL arányát, csökkenti az albuminuriát, a PAI-1 szintjét és a C-reaktív protein szintjét⁴. Javítja az endothel-funkciót és csökkenti az intima-média vastagság (IMT) növekedésének mértékét⁵. Ugyanakkor kezdettől fogva ismert a glitazonok volumenretenciót előidéző hatása, amiért rozigitazon alkalmazása szívelégtelenségben ellenjavallt. Fontos kérdés volt tisztázni, hogy ezek eredményeként összességében hogyan befolyásolja a rozigitazon a kardiovaszkuláris kimenetelt, továbbá a betegek túlélését. A kérdés tanulmányozására tervezett **RECORD** vizsgálat (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes)⁶ eredményeit 2009. június 5-én ismertették az ADA kongresszusán New Orleansben. Az 5-7 éves (átlag 5,5 éves) követési idejű, 4447 beteg bevonásával végzett vizsgálat igazolta a rozigitazon tartalmú kombináció (RSG-MET vagy RSG-SU) non-inferioritását a CV halál és CV hospitalizáció formájában megjelölt primer összetett végpont tekintetében a klasszikus metformin-szulfanilurea kombinációval összehasonlítva (HR=0,99, 95%CI:0,85-1,16). Sem a CV mortalitás, sem a bármely eredetű halálozás tekintetében nem volt érdemi különbség a rozigitazon és a kontroll csoport között. A szekunder CV végpontok adatai az alábbiakban találhatók összefoglalva:

- **Bármilyen eredetű halál (összhalálozás):** Roziglitazon csoportban 6,1% (136 esemény), kontroll csoportban 7% (157 esemény); relatív kockázat =0,86 (95%-os konfidencia intervallum: 0,68-1,08). Nem szignifikáns, 14%-os csökkenő trend a roziglitazon javára.
- **Kardiovaszkuláris halál:** Roziglitazon csoportban 2,7% (60 esemény), kontroll csoportban 3,2% (71 esemény); relatív kockázat =0,84 (95%-os konfidencia intervallum: 0,59-1,18). Nem szignifikáns, 16%-os csökkenő trend a roziglitazon javára.
- **Miokardiális infarktus:** Roziglitazon csoportban 2,9% (64 esemény), kontroll csoportban 2,5% (56 esemény); relatív kockázat =1,14 (95%-os konfidencia intervallum: 0,80-1,63). Nincs szignifikáns különbség a két csoport között, bár RSG mellett kissé növekvő a tendencia.
- **Stroke:** Roziglitazon csoportban 2,1% (46 esemény), kontroll csoportban 2,8% (63 esemény); relatív kockázat =0,72 (95%-os konfidencia intervallum: 0,49-1,06). Nem szignifikáns, 28%-os csökkenő trend a roziglitazon javára.
- **MACE (Major CV Events, Fő CV események: MI+stroke+CV halál):** Roziglitazon csoportban 6,9% (154 esemény), kontroll csoportban 7,4% (165 esemény); relatív kockázat =0,93 (95%-os konfidencia intervallum: 0,74-1,15). Nem szignifikáns, 7%-os csökkenő trend a roziglitazon javára.
- **Szívelégtelenség:** Roziglitazon csoportban 2,7% (61 esemény), kontroll csoportban 1,3% (29 esemény); relatív kockázat =2,10 (95%-os konfidencia intervallum: 1,35-3-27). A várakozásnak megfelelően szignifikánsan fokozott előfordulás a roziglitazon csoportban.

A vizsgálatban nők körében gyakoribb volt a csonttörés előfordulása, ugyanakkor pancreas carcinoma ritkább előfordulását találták roziglitazon szedése mellett.

Összességében tehát roziglitazon mellett áll rendelkezésre leghosszabb távon evidencia a glikémiás kontroll fenntartását illetően az orális antidiabetikumok körében, ami a késői szövődmények – különösképp a mikrovaskuláris szövődmények – tekintetében alapvető jelentőségű. Az össz CV kimenetel tekintetében a roziglitazon neutrálisnak, biztonságosnak bizonyult.

A RECORD után elsőként közzétett, nemzetközileg jegyzett terápiás ajánlás 2-es típusú diabétesz kezelésére a 2009. október 21-i dátummal publikált **AACE/ACE konszenzus nyilatkozat**⁷, mely a két amerikai endokrinológiai társaság (American Association of Clinical Endocrinologists és American College of Endocrinology) közös guideline-ja e témában. Ez az ajánlás mind monoterápiában, mind kettes és hármas kombinációban helyt ad a glitazonok alkalmazásának, megkülönböztetés nélkül a két glitazon molekula között. Az ajánlás egyik vezérelve a hipoglikémia jelentőségének hangsúlyozása, ami magyarázza a nem hipoglikemizáló glitazonok előtérbe kerülését a terápiás algoritmusban.

Az Avandiáról

Az 1999-ben piacra dobott Avandia az orális antidiabetikumok TZD csoportjába tartozik, melyek az inzulinrezisztenciát, a 2-es típusú cukorbetegség hátterében álló alapvető kórokat célozva javítják a vércukorkontrollt. Ily módon elősegítik, hogy a szervezet jobban válaszoljon a saját, természetes inzulinra. Az Avandiát diéta és testmozgás mellett, elsősorban metformin mellé korai kombinációban javasolt adni 2-es típusú diabétes mellitus-ban szenvedő betegek glikémiás kontrolljának javítására.

A 2-es típusú diabetes mellitusról

Világszerte 230 millió ember szenved 2-es típusú cukorbetegségben, a diabetes leggyakoribb formájában, mely a felismerésre került cukorbetegségek 90-95%-át teszi ki. A magas vércukorszint további, különböző súlyos egészségügyi problémákhoz vezet. A 2-es típusú diabetes különböző súlyos egészségügyi problémákkal jár, mint például szívbetegség, stroke, szemkárosodás, veseelégtelenség és a lábat érintő komplikációk, melyek amputációkhoz vezethetnek.

A GlaxoSmithKline-ről

A GlaxoSmithKline – a világ vezető innovatív (kutatás orientált) gyógyszergyártó vállalatának egyike – elkötelezett az emberi élet minőségének javítása mellett, és azon dolgozik, hogy lehetővé tegye az emberek számára, hogy aktívabbak lehessenek, jobb minőségű és hosszabb életet élhessenek. További információkért, kérjük, látogasson a www.gsk.hu és a www.gsk.com weboldalakra.

Irodalom:

1. Lebovitz HE, Dole JF, Patwardhan R et al.: Rosiglitazone monotherapy is effective in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86(1):280-8.
2. Rydén L et al. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. *Eur Heart J.* 2007; 28(1):88-136
3. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA: Glycemic durability of rosiglitazone, metformin or glyburide monotherapy (ADOPT). *N Engl J Med* 355: 2427-2443, 2006.
4. Wagstaff AJ, Goa KL. Rosiglitazone: a review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs.* 2002;62(12):1805-37.
5. Sidhu JS. Et al: Effect of rosiglitazone on common carotid intima-media thickness progression in coronary artery disease patients without diabetes mellitus. *Arterioscler Throm Vasc Biol.* 2004; 24(5):930-4
6. Home PD et al., Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial *Lancet* 373: 2125-2135, 2009.
7. AACE/ACE Glycemic Control Algorithm Consensus Panel, *Endocr Pract.* 2009;15:540-559.