

Endokrinoloogia

Tirsepatiid – tõhus rasvumise ravim uuest ravimiklassist



Ingrid Reppo –
TÜ Kliinikumi
sisekliinik

Tirsepatiid on ühel korral nädalas nahaalusi süstitav GIP (gastrointestinaalne peptiid) ja GLP-1 (glükaagoonitaoline peptiid 1) retseptorite koagonist ehk inkretiinsüsteemi toimiv ravim. Tirsepatiid on uurin-gutes näidanud end tõhusa 2. tüüpi diabeedi ravimina. Refereeritava uuringu eesmärk oli võrrelda tirsepatiidi erinevate annuste (5 mg, 10 mg ja 15 mg 1 kord nädalas nahaalusi) ja platseebo tõhusust rasvumise ja ülekaalu ravis diabeeti mittepõdevatel patsientidel.

Uuringusse kaasati 2539 täiskasvanut, kellel oli anamneesis vähemalt üks edutult kulgenud kaalulangetamise katse dieedi abil ning kes olid rasvunud (KMI \geq 30) või ülekaalulised (KMI \geq 27) koos vähemalt ühe kaasuva ülekaaluga seotud haigusega (v.a diabeet). Uuritavad juhuslikustati suhtes 1 : 1 : 1 : 1 ühel korral nädalas manustatava tirsepatiidi (5 mg, 10 mg või 15 mg) või platseebo saajate rühma. Uuring kestis 16 kuud, millest esimesed 20 nädalat oli annuse tiitrimisperiood.

Uuringul oli kaks esmast tulemusnäitajat: kehakaalu vähenemine protsentides ja vähemalt 5% kehakaalulanguse saavutanud uuritavate osakaal. Olulisemad uuringu tulemused on esitatud tabelis.

Autorid järeldavad, et kõigi uuritud tirsepatiidiannustega saavutati oluline ja püsiv kaalulangus.

REFEREERITUD

Herold KC, Bundy BN, Long SA, et al. An anti-CD3 antibody, teplizumab, in relatives at risk for type 1 diabetes. NEJM 2019;381:603–13.

Tabel. Tirsepatiidi erinevate annuste ja platseeboga saavutatud kaalulanguse protsent, vähemalt 5% ja vähemalt 20% kaalulanguse saavutanute ning ravi katkestanute osakaalud

	Tirsepatiid, 5 mg (n = 630)	Tirsepatiid, 10 mg (n = 636)	Tirsepatiid, 15 mg (n = 630)	Platseebo (n = 643)
(95% usaldusvahemik)				
Kaalulanguse %	-15% (-15,9 ...-14,2)	-19,5% (-20,4...-18,5)	-20,9% (-21,8...-19,9)	-3,1% (-4,3...-1,9)
\geq 5% kaalulanguse saavutanud	85% (82...89)	89% (86...92)	91% (88...94)	35% (30...39)
\geq 20% kaalulanguse saavutanud	30% (26...34)	50% (46...54)	57% (53...61)	3% (1...5)
Kaalulangus (kg)	-15,4	-20,4	-22	-3
Ravi katkestanud	4,3%	7,1%	6,2%	2,6%

Kõik võrdlused platseeboga: $p < 0,0001$.

Immuunravi 1. tüüpi diabeedi progresseerumise aeglustamiseks

Ameerika Toidu- ja Raviamet andis 2022. aasta novembris loa esimesele 1. tüüpi diabeedi sümptomaatilist avaldumist edasilükkavale immuunravimile teplisumabile (Tziel®).

Teplisumab on CD3-vastane monokloonne antikeha. Ravim mõjutab CD8+ T-lümfotsüüte, mis

on kesksel kohal beeta-raku hävimiseni viivas immuunreaktsioonis.

Kasutusloa aluseks on 2019. aastal avaldatud 2. faasi juhuslikustatud platseeboga kontrollitud uuring, kuhu kaasati 76 vähemalt 8 aasta vanust uuritavat, kelle sugulastel oli 1. tüüpi diabeet ja kellel endal oli suur risk haigestuda 1.

tüüpi diabeeti. Uuringusse kaasatud esines vähemalt kaks 1. tüüpi diabeedi autoantikeha ning halbed glükoositaluvuse proovis. 44 uuritavat juhuslikustati teplisumabirühma ja 32 uuritavat platseeborühma. Uuritavad said ühekordse 14päevase ambulatoorse ravikuuri veenisisesel teplisumabi või plat-

seeboga. Teplisumabi annustamisel arvestati uuritava keha pindala.

Uuringu lõpetas 93% (41/44) teplisumabirühma juhuslikustatud uuritavatest ja 88% (28/32) platseeborühma uuritavatest. Esmaseks tulemusnäitajaks oli juhuslikustamisest kliinilise 1. tüüpi diabeedi diagnoosimiseni kulunud aeg. Uuringu olulisemad tulemused on esitatud tabelis.

Urijad järeldasid, et teplisumab aeglustab olulisel määral 1. tüüpi diabeedi kliinilist avaldumist 1. tüüpi diabeediga patsientide sugulastel, kellel on autoantikehade ja glükoosi taluvuse proovi alusel kõrge risk ka ise haigestuda 1. tüüpi diabeeti. Kõige tõhusam oli ravi esimese aasta jooksul.

Tabel. Teplisumabi ja platseeboga ravitud patsientide ravitulemused: uuringu lõpetanute osakaal, 1. tüüpi diabeeti haigestunute osakaal, aastane haigestumus 1. tüüpi diabeeti ja keskmine 1. tüüpi diabeedi diagnoosimiseni kulunud aeg

	Telisumab (n = 44)	Platseebo (n = 32)
Uuringu lõpetanute osakaal	41 (93%)	28 (88%)
1. tüüpi diabeedi diagnoos	19 (43%)	23 (72%)
Aastane haigestumus 1. tüüpi diabeeti	14,9%	35,9%
Keskmine aeg 1. diabeedi diagnoosimiseni*	48,4 kuud	24,4 kuud

* Riskitiheduste suhe 0,41; 95% usaldusvahemik 0,22–0,78, kahe-suunaline p = 0,006.

REFEREERITUD

1. FDA Approves First Drug That Can Delay Onset of Type 1 Diabetes. U.S. Food & Drug Administration, 2022. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-drug-can-delay-onset-type-1-diabetes>.
2. Herold KC, Bundy BN, Long SA, et al. An anti-CD3 antibody, teplizumab, in relatives at risk for type 1 diabetes. NEJM 2019;381:603–13.

Semaglutiidi 2,4 mg annus rasvumise ravis: 2 aasta tulemused

STEP5 (*Two-year research study investigating how well semaglutide works in people suffering from overweight or obesity*) uuringu eesmärk oli võrrelda semaglutiidi (2,4 mg 1 kord nädalas nahaaalusi) ja platseebo pikaajalist tõhusust ülekaalulistel ja rasvunud patsientidel.

Uuritavad olid kas rasvunud (kehamassi indeks (KMI) ≥ 30) või vähemalt ühe ülekaaluga seotud haigusega ülekaalulised (KMI ≥ 27)

diabeedita täiskasvanud. Uuringusse kaasatud 304 patsiendist 152 juhuslikustati semaglutiidi (2,4 mg) ja 152 platseebot saanute rühma. Uuritavad olid keskmiselt vanuses 47 (± 11) aastat ja valdavalt naised (81% semaglutiidirühmas, 74% platseeborühmas). Uuritavate keskmine kehakaal oli 106 kg.

Uuringul oli kaks esmast tulemusnäitajat: kaalulanguse protsent ja 104. ravinädalal $\geq 5\%$ kaalulanguse

saavutanud uuritavate osakaal. Uuringu olulisemad tulemusnäitajad on esitatud tabelis.

Urijad järeldavad, et semaglutiidil on kliiniliselt oluline ja ajas püsiv kaalu langetav toime.

REFEREERITUD

Garvey WT, Batterham RL, Bhatta M, et al. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. Nat Med 2022;28:2083–91.

Tabel. Semaglutiidi ja platseebo toime kehakaalu vähenemisele, kõrvaltoimete esinemine ja katkestajate osakaal*

	Semaglutiid 2,4 mg (n = 152)	Platseebo (n = 152)	Rühmade erinevus (95% usaldusvahemik)
Kaalulanguse % 104. ravinädalal	-15,2% (0,9)	-2,6% (1,1)	-12,6 (-15,3...-9,8); p < 0,0001
Kaalulangus (kg)	-16,1 (1,0)	-3,2 (1,2)	-12,9 (-16,1...-9,8)
$\geq 5\%$ kaalulangus 104. ravinädalal	111/144 (77,1%)	44/128 (34,4%)	Šansside suhe 5,0 (3,0–8,4); p < 0,0001
$\geq 10\%$ kaalulangus 104. ravinädalal	89/144 (61,8%)	17/128 (13,3%)	Šansside suhe 7,2 (4,0–13,2); p < 0,0001
$\geq 15\%$ kaalulangus 104. ravinädalal	75/144 (52,1%)	9/128 (7,0%)	Šansside suhe 9,4 (4,4–20,0); p < 0,0001
Seedetrakti kõrvaltoimed	82,2%	53,9%	
Kõrvaltoimete tõttu ravi katkestanud	5,9%	4,6%	

* Andmed on esitatud: keskmine (standardviga) või n/N (%).