

# Štúdia kardiovaskulárnych a renálnych výsledkov s linagliptínom u pacientov s 2. typom diabetu mellitu (CARMELINA)

Ivan Tkáč

Štúdia CARMELINA bola štvrtou publikovanou štúdiou s inhibítorom DPP-4 u pacientov s diabetom 2. typu. V porovnaní s predchádzajúcimi štúdiami bolo do nej zaradených podstatne viac (62 %) diabetikov s eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Zaradenie týchto pacientov umožnili farmakokinetické vlastnosti skúšaného linagliptínu, ktoré umožňujú jeho podanie v ľubovoľnom štádiu chronickej obličkovej choroby. Štúdia splnila bezpečnostné požiadavky regulátorov. Primárny kardiovaskulárny kompozitný výsledok (kardiovaskulárna mortalita, nefatálny infarkt myokardu alebo nefatálna cievna mozgová príhoda) ani sekundárny renálny kompozitný výsledok sa významne nelíšili medzi skupinami s prídavnou liečbou linagliptínom alebo placebom. Ani incidencia hospitalizácie pre zlyhávanie srdca nebola signifikantne odlišná medzi porovnávanými skupinami, na rozdiel od jednej z predchádzajúcich štúdií, ktorá pozorovala zvýšené riziko týchto hospitalizácií pri liečbe saxagliptínom.

Z mikrovaskulárnych výsledkov bolo pozorované významné zníženie progresie albuminúrie u pacientov liečených linagliptínom. Štúdia CARMELINA teda potvrdila kardiovaskulárnu aj renálnu bezpečnosť linagliptínu v širokom spektre diabetikov 2. typu s predchádzajúcim kardiovaskulárnym a/alebo renálnym ochorením.

**KLúčové slová:** liečba diabetu 2. typu, inhibítory DPP-4, linagliptín, CARMELINA

## **Cardiovascular and renal microvascular outcome study with linagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus (CARMELINA)**

The CARMELINA study was the fourth published study with a DPP-4 inhibitor in patients with type 2 diabetes. Compared to the previous studies, a considerably higher proportion (62%) of diabetics with eGFR < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> was included. The inclusion of these patients was enabled by the pharmacokinetic properties of tested linagliptin allowing its administration at any stage of chronic kidney disease. The study met the safety requirements of the regulators. Neither the primary cardiovascular composite outcome (cardiovascular mortality, non-fatal myocardial infarction or non-fatal stroke), nor the secondary renal composite outcome, did not significantly differ between the linagliptin or placebo-treated groups. The incidence of the hospitalizations for heart failure was also not significantly different between the compared groups, unlike in one of the previous studies, which observed an increased risk of these hospitalizations with saxagliptin. Among the microvascular outcomes, a significant reduction in the progression of albuminuria in patients treated with linagliptin was observed. Thus, CARMELINA confirmed the cardiovascular and renal safety of linagliptin in a wide range of patients with type 2 diabetes with prior cardiovascular and/or renal disease.

**Keywords:** type 2 diabetes treatment, DPP-4 inhibitors, linagliptin, CARMELINA

Interná med. 2019; 19 (1): 33-36

Vysoký počet štúdií kardiovaskulárnych výsledkov pri diabete za posledných 10 rokov je dôsledkom odporúčania amerického Úradu pre kontrolu potravín a liečiv (Food and Drug Administration) na vykonanie postmarketingových štúdií kardiovaskulárnej bezpečnosti<sup>(1)</sup>, ku ktorým sa neskôr pripojila aj Európska lieková agentúra. Tieto odporúčania súviseli so zvýšeným počtom kardiovaskulárnych príhod pozorovaných v metaanalýzach štúdií s dvomi rôznymi antidiabetikami – roziglitazónom a muraglitazarom.

Doterajšie klinické randomizované štúdie s gliptínmi, ktoré zosilňujú inkretínový efekt prostredníctvom inhibície dipeptidylpeptidázy 4 (DPP-4), preukázali ich kardiovaskulárnu bezpečnosť, ale nepreukázali prínos liečby gliptínmi v prevencii kardiovaskulárnych príhod u chorých s diabetom 2. typu. Tieto štúdie zahŕňali pomerne veľké spektrum rizikovosti diabetickej populácie. Pre odhad rizika študijných populácií je vhodné použiť porovnanie incidencie primárneho kompozitného výsledku (PKV), definovaného ako prvý výskyt mortality z kardiovaskulárnych príčin (KVM), nefatálneho infarktu myokardu (IM) alebo nefatálnej

cievnej mozgovej príhody (CMP), v skupinách liečených placebom. V štúdií s alogliptínom (EXAMINE), do ktorej boli zaradení pacienti s prekonaným akútnym koronárnym syndrómom, bola incidencia PKV v skupine liečenej placebom 79/1 000 pacientov/rok (PR)<sup>(2)</sup>, zatiaľ čo v štúdiách so saxagliptínom (SAVOR-TIMI 53) a sitagliptínom (TECOS) bola incidencia PKV v placebovej skupine 35/1 000 PR<sup>(3)</sup>, resp. 36/1 000 PR<sup>(4)</sup>. Bezpečnostné signály boli pozorované vo vzťahu k incidencii hospitalizácií pre zlyhávanie srdca (HZS), ktorá bola signifikantne zvýšená v štúdií SAVOR-TIMI 53<sup>(3)</sup> a numericky vyššia v štúdií EXAMINE<sup>(4)</sup>, ako aj vo zvýšenom výskyte akútnej pankreatitídy, identifikovanom metaanalýzou uvedených štúdií<sup>(5)</sup>.

CARMELINA je skratkou názvu štúdie **Cardiovascular and Renal Microvascular outcome study with LINagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus (Štúdia kardiovaskulárnych a renálnych mikrovaskulárnych výsledkov s linagliptínom u pacientov s 2. typom diabetu mellitu)**. Okrem

požiadaviek regulačných agentúr na vykonanie štúdie kardiovaskulárnej bezpečnosti sa tvorcovia jej dizajnu pokúsili zistiť jeho renálnu bezpečnosť, resp. prínos linagliptínu, pretože linagliptín je jediným inhibítorom DPP-4, ktorý možno vzhľadom na jeho primárne hepatálnu elimináciu podávať celému spektru pacientov s diabetom a chronickou obličkovou chorobou (CHOCH) v štádiách 1 až 5.

### Dizajn štúdie CARMELINA a sledované výsledky

K predchádzajúcej antidiabetickej liečbe, ktorá nemala zahŕňať inhibítor DPP-4, agonistu GLP-1 receptorov ani inhibítor SGLT2, bol pridaný linagliptín v dávke 5 mg/denne alebo placebo.

**Primárny kompozitný kardiovaskulárny výsledok** bol definovaný ako prvý výskyt KVM, nefatálneho IM alebo nefatálnej CMP. **Sekundárny kompozitný renálny výsledok** bol definovaný ako prvý výskyt terminálneho štádia zlyhania obličiek, poklesu eGFR aspoň o 40 % alebo úmrtia z renálnych príčin.

Medián trvania štúdie bol 2,2 roka. Počas štúdie prestalo užívať študijnú medikáciu 24 % pacientov v skupine liečenej linagliptínom a 27 % pacientov v placebovej skupine.

### Charakteristika študijnej populácie

Analyzovaných bolo spolu 6979 chorých (3494 linagliptín, 3485 placebo). Hlavné inklúzne kritériá na zaradenie boli prítomnosť predchádzajúceho kardiovaskulárneho ochorenia kombinovaného s albuminúriou alebo redukovanou eGFR. Na základe toho bolo do štúdie zaradených 57 % chorých s predchádzajúcim kardiovaskulárnym ochorením. Populácia štúdie CARMELINA vykazovala najvyššie renálne riziko medzi štúdiami s gliptínmi, keď až 62 % chorých malo eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. V štúdií EXAMINE bolo zastúpenie týchto pacientov 29 %, v štúdií SAVOR 16 % a v štúdií TECOS iba 9 %. Štúdia CARMELINA zároveň zahŕňala pacientov so širokým spektrom funkcie obličiek od normálnej funkcie až do eGFR 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Do štúdie bolo zaradených 37 % žien, priemerný vek pacientov bol 66 rokov, priemerné trvanie diabetu 15 rokov, priemerná eGFR na začiatku štúdie bola 55 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, BMI 31,3 kg/m<sup>2</sup>, HbA<sub>1c</sub> 7,9 %, TK 141/79 mmHg a LDL cholesterol 2,4 mmol/l. Išlo teda o typickú populáciu diabetikov 2. typu, podobnú tým, ktoré boli zaradené do predchádzajúcich štúdií kardiovaskulárnej bezpečnosti s gliptínmi, agonistami GLP-1 receptorov alebo inhibítormi SGLT-2 (gliflozínmi).

Čo sa týka predchádzajúcej liečby, minimálne jedno antidiabetikum užívalo 97 % pacientov, z toho metformín 55 %, deriváty sulfonylurey 35 % a inzulín 58 %. Z iných kardiovaskulárnych liekov užívalo antihypertenzíva 95 %, statíny 72 % a antiagreganciu 68 % pacientov zaradených do štúdie<sup>(6)</sup>.

### Výsledky

**Primárny kardiovaskulárny výsledok** mal incidenciu 57,7/1000 PR v skupine liečenej linagliptínom a 56,3/1000 PR v skupine, ktorá dostávala placebo, čomu zodpovedal pomer rizík (HR) 1,02 (95 % KI 0,89 – 1,17; p = 0,001 pre neinferioritu linagliptínu voči placebo; p = 0,74 pre superioritu). Skupiny sa významne nelíšili v žiadnej zložke primárneho výsledku, v celkovej mortalite ani v ďalších sledovaných kardiovaskulárnych výsledkoch (tab. 1). Z nich je vhodné spomenúť, že hospitalizácia pre zlyhávanie srdca sa menej často vyskytla v skupine liečenej linagliptínom (27,7/1000 PR) ako v skupine liečenej placebo (30,4/1000 PR), i keď rozdiel nebol štatisticky významný (**tabuľka 1**)<sup>(6)</sup>.

Incidencia **sekundárneho renálneho výsledku** sa nelíšila významne medzi skupinami liečenými linagliptínom a placebo (HR 1,04 (0,89 – 1,22), p = 0,62). Ani zložky renálneho výsledku sa významne nelíšili v incidencii medzi obidvomi skupinami (**tabuľka 2**). Mikrovaskulárny kompozitný výsledok zahŕňoval viaceré ukazovatele progresie nefropatie a retinopatie. Jeho incidencia bola významne nižšia u chorých liečených linagliptínom ako v kontrolnej skupine. Zo zložiek tohto výsledku bolo pozorované významné zníženie incidencie progresie albuminúrie (HR 0,86 (0,78 – 0,95), p = 0,003), zatiaľ čo ostatné zložky tohto výsledku sa významne nelíšili (**tabuľka 2**)<sup>(6)</sup>.

**Závažné vedľajšie účinky liečby** sa nelíšili od tých, ktoré už boli opísané v literatúre pri liečbe gliptínmi. Bolo pozorovaných 7 prípadov bulózneho pemfigoidu v skupine liečenej linagliptínom, v porovnaní so žiadnym prípadom v skupine liečenej placebo. Taktiež bolo pozorovaných 9 prípadov akútnej pankreatitídy u pacientov užívajúcich linagliptín a 5 prípadov u pacientov užívajúcich placebo<sup>(6)</sup>.

### Komentár

Štúdia CARMELINA (linagliptín) bola štvrtou ukončenou štúdiou kardiovaskulárnej bezpečnosti s inhibítorom DPP-4 po štúdiách EXAMINE (alogliptín), SAVOR-TIMI 53 (saxagliptín) a TECOS (sitagliptín). Zahŕňala špecifickú vysokorizikovú populáciu chorých s diabetom 2. typu. Na základe kardiovaskulárnej morbidity a mortality išlo v rámci štúdií s gliptínmi o druhú najrizikovejšiu populáciu po štúdií EXAMINE, keď výskyt PKV v placebovej skupine bol 56/1000 PR. Ďalším špecifikom študijnej populácie bolo vysoké zastúpenie chorých s CHOCH štádia 3-5, ktorých bolo do štúdie CARMELINA zaradených až 62 %.

Výsledky štúdie CARMELINA vo vzťahu k primárnemu kardiovaskulárnemu výsledku boli v súlade s predchádzajúcimi štúdiami s gliptínmi, keď preukázali kardiovaskulárnu bezpečnosť, ale nie kardiovaskulárnu protekciu (**obrázok 1**). Dôležitým

Tabuľka 1. Primárny kardiovaskulárny kompozitný výsledok a ďalšie vybrané mortalitné a kardiovaskulárne výsledky v štúdií CARMELINA

	Linagliptín incidencia na 1000 PR	Placebo incidencia na 1000 PR	HR (95 % KI)	p
Primárny kardiovaskulárny výsledok*	57,7	56,3	1,02 (0,89 – 1,17)	< 0,001 <sup>a</sup> 0,74 <sup>b</sup>
Celková mortalita	46,9	48,0	0,98 (0,84 – 1,13)	0,74
Kardiovaskulárna mortalita	32,6	34,0	0,96 (0,81 – 1,14)	0,63
Nefatálny a fatálny IM	21,8	19,4	1,12 (0,90 – 1,40)	0,30
Nefatálna a fatálna CMP	10,6	11,6	0,91 (0,67 – 1,23)	0,53
Hospitalizácia pre zlyhávanie srdca	27,7	30,4	0,90 (0,74 – 1,08)	0,26

\*Primárny kardiovaskulárny výsledok je definovaný ako prvý výskyt kardiovaskulárnej mortality, nefatálneho IM alebo nefatálnej CMP, <sup>a</sup>p pre neinferioritu, <sup>b</sup>p pre superioritu

PR – pacient-roky; HR – pomer rizík; KI – konfidenčný interval; IM – infarkt myokardu; CMP – cievná mozgová príhoda

Tabuľka 2. Sekundárny renálny kompozitný výsledok a ďalšie vybrané mikrovaskulárne výsledky v štúdiu CARMELINA

	Linagliptín incidencia na 1 000 PR	Placebo incidencia na 1 000 PR	HR (95 % KI)	p
<b>Sekundárny renálny výsledok<sup>a</sup></b>	48,9	46,6	1,04 (0,89 – 1,22)	0,62
<b>Renálna mortalita alebo progresia do TŠZO</b>	17,8	20,4	0,87 (0,67 – 1,10)	0,24
<b>Progresia štádia albuminúrie</b>	213,6	245,4	0,86 (0,78 – 0,95)	0,003
<b>Progresia retinopatie<sup>b</sup></b>	4,7	6,5	0,73 (0,47 – 1,12)	0,15
<b>Kompozitný mikrovaskulárny výsledok<sup>c</sup></b>	221,4	254,2	0,86 (0,78 – 0,95)	0,003

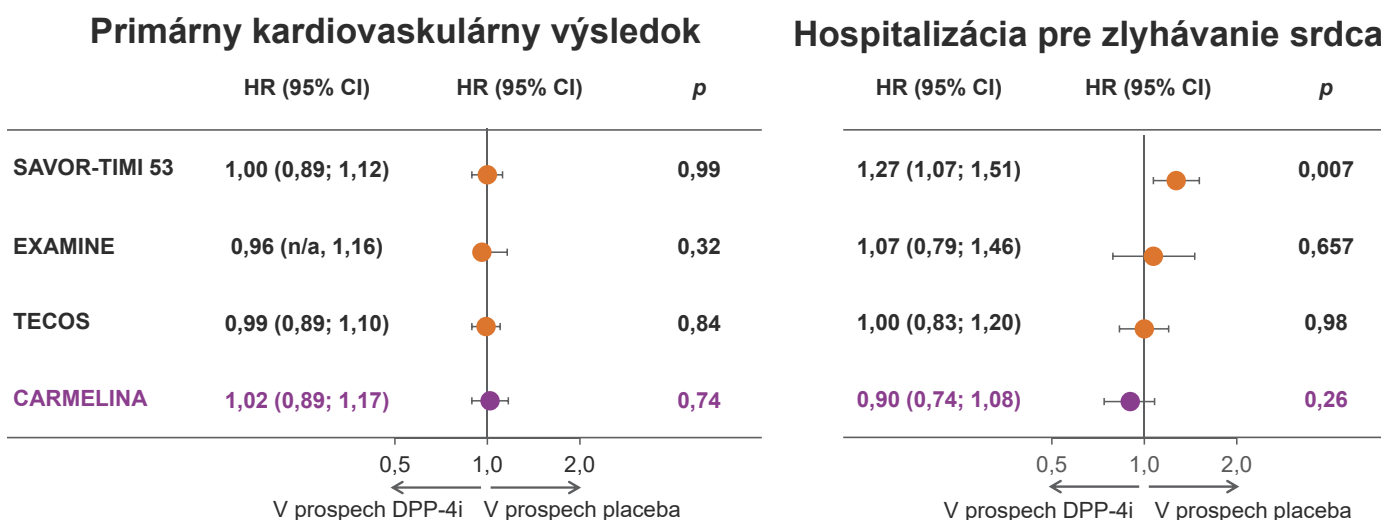
<sup>a</sup>Sekundárny renálny výsledok je zložený z prvého výskytu renálnej mortality, progresie do terminálneho zlyhania obličiek alebo pretrvávajúcej redukcie eGFR o  $\geq 40\%$ .

<sup>b</sup>Progresia retinopatie je definovaná ako potreba laserovej koagulačnej liečby, potreba intravitreálnych injekcií inhibítora VEGF, hemorágia do sklovca alebo slepota ako dôsledok diabetickej retinopatie.

<sup>c</sup>Kompozitný mikrovaskulárny výsledok je definovaný ako prvý výskyt renálnej mortality, progresie do terminálneho zlyhania obličiek alebo pretrvávajúcej redukcie eGFR o  $\geq 50\%$ , progresia albuminúrie, potreba laserovej koagulačnej liečby, potreba intravitreálnych injekcií inhibítora VEGF, hemorágia do sklovca alebo slepota ako dôsledok diabetickej retinopatie.

PR – pacient-roky; HR – pomer rizík; KI – konfidenčný interval; TŠZO – terminálne štádium zlyhania obličiek; eGFR – vypočítaná glomerulová filtrácia

Obrázok 1. Porovnanie výsledkov štúdie CARMELINA s predchádzajúcimi štúdiami kardiovaskulárnej bezpečnosti s gliptínmi



výsledkom, o ktorom sa často diskutuje, vo vzťahu k liečbe gliptínmi bola incidencia hospitalizácií pre zlyhávanie srdca (HZS). Táto bola signifikantne zvýšená v porovnaní s placebovou skupinou v štúdiu SAVOR so zvýšením absolútneho rizika o 3,4/1 000 PR. Podobne bolo absolútne riziko HZS numericky vyššie v štúdiu EXAMINE o 4/1 000 PR, i keď rozdiel nebol štatisticky významný. Do štúdie TECOS boli zaradení najmenej rizikovní pacienti z hľadiska HZS (incidencia 10,5/1 000 PR v placebovej skupine) a nebol pozorovaný žiadny efekt liečby na incidencia HZS. Naopak, do štúdie CARMELINA boli zaradení pacienti s najvyšším výskytom HZS, ktorý bol 30,4/1 000 PR v placebovej skupine. Incidencia HZS bola numericky nižšia o 2,7/1 000 PR u pacientov liečených linagliptínom, i keď rozdiel nebol štatisticky významný. Je však nepochybné, že linagliptín nezvyšuje riziko HZS u pacientov s vysokým bazálnym rizikom rozvoja srdcového zlyhania (**obrázok 1**).

Prídavná liečba linagliptínom neovplyvnila signifikantne sekundárny kompozitný renálny výsledok reflektujúci výraznejší úbytok renálnych funkcií u pacientov s diabetom 2. typu. Z väčších indikátorov renálneho postihnutia bola pozorovaná signifikantná redukcia progresie albuminúrie, ktorá sa odrazila aj na zníženej incidencii mikrovaskulárneho kompozitného výsledku. Vzhľadom na trvanie štúdie CARMELINA a ostatných štúdií

s gliptínmi ostáva otázka dlhodobej renálnej protekcie inhibítormi DPP-4 otvorená s potrebou cielených a dlhšie trvajúcich štúdií zameraných na progresiu renálneho postihnutia u pacientov s diabetom 2. typu.

Z možných komplikácií liečby gliptínmi bolo v štúdiu CARMELINA pozorované numerické zvýšenie incidencie akútnej pankreatitídy a bulózneho pemfigoidu. V absolútnom počte ide o zriedkavo sa vyskytujúce ochorenia, ktorých zvýšený výskyt pri liečbe gliptínmi bol pozorovaný už v predchádzajúcich štúdiách, resp. metaanalýzach<sup>(5,7)</sup>. Kým výskyt bulózneho pemfigoidu je ťažko predvídateľná komplikácia liečby gliptínmi, akútnej pankreatitídy potenciálne možno predchádzať dôsledným zvažovaním liečby gliptínom u pacientov s prítomnými rizikovými faktormi akútnej pankreatitídy, ako je abúzus alkoholu, cholestatická alebo závažná hypertriacylglycerolémia<sup>(5)</sup>.

Na záver možno konštatovať, že štúdia CARMELINA potvrdila kardiovaskulárnu bezpečnosť linagliptínu vo vzťahu k výskytu závažných kardiovaskulárnych príhod, ako aj vo vzťahu k hospitalizácii pre srdcové zlyhávanie. Rovnako bola potvrdená renálna bezpečnosť prídavnej liečby linagliptínom s redukciiu progresie albuminúrie vo vysokorizikovej skupine diabetikov 2. typu s predchádzajúcim kardiovaskulárnym a/alebo renálnym ochorením.

**Adresa pre korešpondenciu:**  
prof. MUDr. Ivan Tkáč, PhD.  
IV. interná klinika UPJŠ LF a UN L.P  
Rastislavova 43, 041 90 Košice  
e-mail: ivan.tkac@upjs.sk

#### Literatúra

1. Food and Drug Administration. Guidance for industry. Diabetes mellitus-evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. December 2008. Na stránke: [www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071627.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071627.pdf).
2. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369: 1327-1335.
3. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369: 1317-1326.
4. Green JB, Bethel A, Armstrong PW, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2015; 373: 232-242.
5. Tkáč I, Raz I. Combined analysis of three large interventional trials with gliptins indicates increased incidence of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2017; 40: 284-286.
6. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk. The CARMELINA randomized clinical trial. *JAMA* 2018. DOI: 10.1001/jama.2018.18269.
7. Kridin K, Bergman R. Association of bulous pemphigoid with dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors in patients with diabetes: Estimating the risk of the new agents and characterizing the patients. *JAMA Dermatol* 2018; 154: 1152-1158.