

Az 1-es típusú diabétesz kialakulásának „késleltetése” teplizumabbal, illetve verapamillal

Gerő László¹

¹ Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika, Budapest

Kulcsszavak

- 1-es típusú diabetes mellitus
- autoimmun folyamat gátlása
- teplizumab
- verapamil

Key words

- prevention of the autoimmune process
- teplizumab
- type 1 diabetes mellitus
- verapamil

Összefoglalás

Az 1-es típusú diabetes mellitus (T1DM) egy autoimmun betegség, kezelése inzulinnal történik. Már évekkel ezelőtt felmerült az igény, hogy az immunfolyamat gyengítésével próbáljuk meg hosszabbítani a béta-sejtek túlélését. A teplizumab egy T-limfocita-ellenes, CD3 antigént közömbösítő humanizált monoklonális antitest, amelyik 2 évvel késleltette a T1DM kialakulását, de a kezelésnek sok mellékhatása volt. A verapamil kalciumcsatorna-blokkoló antihipertenzív szer, szintén sikeresen késleltette a T1DM kialakulását, de nincsenek mellékhatásai. Hosszú távú kipróbálása folyamatban van.

The delay of the manifestation of Type 1 diabetes mellitus with teplizumab or verapamil

The type 1 diabetes mellitus (T1DM) is an autoimmune disease and requires insulin treatment. However, there has been an ongoing demand for years, to prolong the survival of the beta-cells by weakening the immune process. Teplizumab is a humanized, anti-T-cell, anti-CD3 monoclonal antibody, which caused a 2-year delay in the development of T1DM, but the therapy had many side-effects.

The verapamil, a calcium-channel blocking antihypertensive drug caused a similar delay in the development of T1DM, but it had no side-effects. Long-term examination is in process.

Az 1-es típusú diabetes mellitus (T1DM) egy autoimmun folyamat következménye, amelyben az ismeretlen eredetű, a béta-sejtek ellen kifejlődő autoimmun reakciót végül is a béta-sejtek pusztulása, és így „inzulinhiányos” cukorbetegség kialakulása követi. Az összes diabéteszes esetek száma a világon ma kb. 1,2 milliárd, döntő többségük 2-es típusú betegség. A T1DM-esetek száma az összes cukorbetegségben belül kb. 6%. Kezelésük inzulinnal történik (ritka és átmeneti kivételt jelent a teljes remisszió, de ez rövid ideig tart, és akkor vissza kell térni az inzulinterápiára).

T1DM-ben az inzulinkezelésnek a beadás szempontjából két nagy csoportja van:

1. a multiplex inzulinkezelés: ez az esetek nagy többségében napi háromszori gyors hatású és naponta egyszer (esetleg kétszer) adott elhúzódó hatású inzulint jelent;
2. az egyre szaporodó inzulinpumpa-kezelés.

Jelenleg Magyarországon mintegy 4 és fél ezer pumpával (és vércukormérő szenzorral) kezelt beteg van, ez az összes T1DM-es beteg kb. 10%-át jelenti, de a számuk egyre nő.

A T1DM tehát egy autoimmun béta-sejt-pusztulás következménye, oka a mai napig sem tisztázott. Az esetek egy kis részében a folyamat nem autoimmun jellegű (szigetsejt-antitestek nem jelennek meg), de a béta-sejtek pusztulása az előzőkhöz hasonlóan végbe megy, az ok ismeretlen.

A betegséget inzulinnal kell kezelni, más terápia (pl. tabletta) nem fogadható el. Előfordulhat viszont a Langerhans-szigetek transzplantációja (infúzióban vagy a pankreasz sebészi átültetésével), de ennek komoly nehézségét képezi egyrészt a donorhiány, másrészt a beültetést követő immunszuppresszív kezelés. Ennek ellenére jól sikerült esetek előfordulnak.

Az inzulinkezelés tehát abszolút indokolt a T1DM-es betegségben, de az exogén inzulin nem rendezi tökéletesen az anyagcserét, nem védi ki pl. a hipoglikémiás roszulléteket, nem előzi meg a mikrovaskuláris szövődmények (retinopátia, nefropátia) kialakulását. Mindezek

miatt már a 2000-es évek elején felmerült az igény, hogy meg kellene próbálni a béta-sejt-funkció és a glükóz által stimulált endogén inzulinszekréció visszaállítását, az anyagcsere tökéletes rendezését.

A 2000-es évek elején főleg két ilyen kezelési módszerrel foglalkoztunk: az autoimmun folyamat befolyásolásával (azaz a béta-sejteket pusztító citotoxikus T-limfociták funkciójának gátlásával), és olyan egyéb vegyületek alkalmazásával, amelyek a béta-sejtek apoptózisát kivédik. Az alábbiakban e két módszer alkalmazásának jelenlegi lehetőségeit tekintjük át.

A BÉTA-SEJTEK PUSZTULÁSÁNAK KIVÉDÉSE AZ AUTOIMMUN FOLYAMAT BEFOLYÁSOLÁSÁVAL

A T1DM kialakulását autoantitestek felszaporodása előzi meg. Ilyenek az inzulinellenes (IAA), inzulinoma-antigén 2 elleni antitest (IA2), a szigetsejtek komponenseivel reagáló (ICA), a GAD-dal, illetve a GAD65-tel reakciót adó és a zink-transzporterrel (ZnT8) reagáló antitestek. Ezenkívül előfordulhatnak más szervekkel, pl. a pajzsmiriggyel vagy a mellékvesekéreggel, a gyomor parietális sejtjeivel, illetve a gluténrel reakciót adó (coeliakia) antitestek is.

A 2000-es évek elején, de még később is, a diabetológusok olyan vegyületek adásával próbálkoztak, amelyek a béta-sejtek pusztulását okozó T-sejtes limfociták ellen irányultak. Így pl. több közlemény szinte követelte a TNF-alfa vagy hasonló vegyületek adását a betegség kialakulásakor.^{1,2} E vegyületek kipróbálása, esetleges alkalmazása a T1DM kialakulásában azonban mind a mai napig kérdéses.

TEPLIZUMAB ADÁSA

Hangsúlyoznunk kell, hogy az 1-es típusú diabéteszben a béta-sejteket a citotoxikus T-limfociták pusztítják el, az antitestek csak jelzik az autoimmun folyamatot.

A béta-sejteket pusztító T-limfociták elleni vegyületek adása több vizsgálatban is megtörtént, a siker váltakozó volt aszerint, hogy ezeket a vegyületeket valóban a betegség kialakulásakor adták-e.

A betegség kialakulása több stádiumra osztható. Az elsőben még nincs lényeges anyagcserezavar, de az autoantitestek már jelen vannak. A második fázisban már diszglykémia észlelhető (éhomi vércukor: 6,1–6,9 mmol/l, illetve 2 órás vércukor: 7,8–11,0 mmol/l), a harmadik stádium már a manifest diabetes. A gyógyszereket a második fázisban kell (kellene) adni.

2022-ben az FDA elfogadta a teplizumabot az 1-es típusú diabetes kialakulásának késleltetésére.

A teplizumab (TZIELD, Sanofi) egy T-sejt-ellenes, a CD3 antigént közömbösítő humanizált monoklonális antitest. A T1DM kialakulásának második fázisában kell (kellene) adni, amikor a szigetsejt-ellenes antitestek már kialakultak, a beteg már diszglykémias, de még valójában nem manifestálódott a cukorbetegség. Ebben a stádiumban az inzulinszekréció még többé-kevésbé megtartott, a béta-sejtek stimulálhatók, az inzulinszekréció még javítható.

Ennek a fázisnak a megállapítása nem könnyű, és az egyes tanulmányokban a gyógyszert többször is késve, a harmadik fázis (tehát már a diabéteszes stádium) során, bár annak elején adták (az FDA a gyógyszer adását a második fázisra fogadta el).

Az egyik vizsgálatba összesen 76 gyermekbeteget soroltak be, 44 került a teplizumabot és 32 beteg a placebo-készítményt szedő csoportba. A betegeknek minden esetben voltak T1DM-ben szenvedő elsőfokú rokonaik, és legalább két szigetsejt-ellenes antitestre pozitívok voltak. A teplizumabkezelést naponta növekvő adagban, 51-103-207-413, majd napi 826 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ mennyiségben, összesen 12 napig folytatták. Ugyancsak 12 napig tartott

a placebo-készítmény adása is. Mind a teplizumabot, mind a placebo-készítményt infúzióban adták, majd a betegek állapotát bő 2 éven át követték. A gyógyszerelést követően a T1DM diagnózisáig eltelt idő a teplizumabot kapó csoportban 48,4 hónap, a placebokezelés során viszont csak 24,4 hónap volt. A gyógyszerelést követően a T1DM diagnózisáig eltelt idő a teplizumabot kapók csoportjában 48,4 hónap, a placebokezelés során viszont csak 24,4 hónap volt. A teplizumabkezelés átlagosan mintegy 30%-kal csökkentette a T1DM kialakulását. A betegség kifejlődésének hazard rációja – a placebokezeléssel szemben – 0,41 volt (95%-os CI: 0,22–0,78, $p=0,006$). A számított éves diagnosztikus ráta 14,9 volt a teplizumabbal és 35,9 a placeboval kezelt csoportban.

Az antitest tehát a T1DM kialakulását mintegy 2 évvel későbbre halasztotta. Ugyanakkor a teplizumabkezelést limfopénia, bőrkütiés, fejfájás, az Epstein–Barr-vírus reaktiválódása követte, azaz a terápiának igen sok mellékhatása volt. Mindennek ellenére ez volt az első ilyen, teplizumabbal végzett, CD3 antitesttel szembeni kezelés vizsgálat.³

Egy későbbi tanulmányban összesen 217 fiatal, a T1DM kezdeti stádiumában lévő betegnek adtak teplizumabot, és bő 1 éven át követték a béta-sejtek működését. A placebo-csoport 111 betegből állt. A gyógyszeres kezelés itt is 12-12 napig tartott. A 78-ik héten a C-peptid a teplizumabot kapók csoportjában szignifikánsan magasabb volt: 95%-os CI: 0,09–0,17, $p<0,001$. Az egyéb végpontokban nem volt szignifikáns különbség a két csoport között. A kezelést itt is mellékhatások, így fejfájás, hasi panaszok, bőrkütiés, limfopénia és enyhe cytokin release szindróma kísérte (1. táblázat).⁴

2024-ben egyetlen tanulmányban foglalták össze az addig elvégzett hat teplizumabvizsgálatot. Összesen

1. táblázat. A teplizumabkezelés mellékhatásai

- limfopénia
- leukopénia
- fejfájás
- hasi panaszok
- fokozott fertőzésveszély
- Epstein–Barr-vírus reaktiválódása
- cytokin release szindróma

2. táblázat. A C-peptid-szint alakulása teplizumab vs. placebo kezelés mellett (n=834, a vizsgálat kezdetén nem volt szignifikáns különbség)

Eltelt idő (hónap)	C-peptid-szint különbsége (nmol/l)		p
	átlag	tartomány	
6	0,07	0,01–0,13	=0,02
12	0,07	0,04–0,11	=0,0001
18	0,10	0,06–0,14	<0,00001
24	0,07	0,01–0,11	=0,03

834 betegen végezték el a kiértékelést, a betegek mind teplizumabot (vagy placebót) kaptak. Kezdetben még nem, de hat hónappal a gyógyszeres kezelés után már szignifikáns volt a különbség a stimulált C-peptid-értékek vs. placebo kezelés között: 95%-os CI 0,01–0,13, $p=0,02$. Tizenkét hónap után 0,04–0,11, $p=0,0001$, 18 hónap múlva 0,06–0,14, $p<0,001$, és még a 24 hónapos érték is szignifikánsan magasabb volt a teplizumab mellett: $p=0,03$ (2. táblázat). Ugyanakkor a mellékhatások száma is lényegesen több volt a teplizumabkezelés során.⁵

Hazánkban a teplizumabkezelésről először Putz számolt be.⁶

A T1DM-BETEGSÉG KIALAKULÁSÁNAK VISSZASZORÍTÁSA VERAPAMILLAL

Tekintettel a teplizumabkezelés mellett észlelt számos mellékhatásra, megvizsgálták, hogy más gyógyszerrel nem lehetne-e mellékhatások nélkül végezni a „késleltetést”.⁷ A vizsgálatot elsősorban a kb. két évtizede ezzel a kérdéssel foglalkozó munkacsoport (Birminghami Egyetem, Alabama Állam, USA) végezte. Korábbi állatkísérleteik alapján a verapamillal próbálkoztak, ami egy 1981 óta forgalomban lévő, egyszerű kalciumcsatorna-blokkoló antihipertenzív szer, de egereken kimutatható volt béta-sejt-protéktív hatása is. Ezenkívül antiaritmiás hatása is jól ismert.

Egy ilyen vizsgálatban már 2012-ben leírták, hogy egereken a verapamil képes csökkenteni a TXNIP (thioredoxin interacting protein) kórosan emelkedett expresszióját. Ez az emelkedés csökkentette az inzulinszekréciót, fokozta a béta-sejtek apoptózist és az inzulinhiányos diabetes

kialakulását. A TXNIP csökkentése viszont a béta-sejtek apoptózisának mérséklődését, működésük növekedését, az inzulinszekréció fokozódását és a diabeteszes anyagcserezavar állapotának javulását segítette elő.⁸

Az izolált humán szigeteken végzett vizsgálatok hasonló eredményekkel jártak. A TXNIP expressziójának emelkedése ebben az esetben is a béta-sejtek apoptózisának növekedését váltotta ki. A TXNIP csökkenése viszont az apoptózis mérséklődését, egyúttal a béta-sejtek inzulinszekréciójának növekedését okozta. Az is kiderült, hogy a verapamil gátolja a szénhidrát-reszponzív elemeket kötő fehérjét (ChREBP), ami egyébként a TXNIP-hez kötődne, és tovább növelné annak expresszióját. A verapamil idődependens módon képes kötődni a ChREBP rendszerhez, és így csökkenti a TXNIP expresszióját is. A ChREBP túlzott expressziója viszont mérsékelte a verapamil hatását. A verapamilhoz hasonló hatású volt a diltiazem is, de sokkal kisebb mértékben.^{8,9}

Az utóbbi munkacsoport írta le, hogy a verapamil, miután csökkentette egyrészt az intracelluláris kalcium felhalmozódását, másrészt a thioredoxin-interacting protein expresszióját, elősegítette az inzulintermelő sejtek működését, egyúttal gátolta a diabetesz kialakulását is. Így pl. bizonyították, hogy kísérleti állatokon a verapamil mind a streptozotocin kiváltotta, mind az elhízott (ob/ob) egereken kialakuló diabetesz gyakoriságát is szignifikánsan csökkentette.

Ezenkívül a verapamil csökkenteni képes a kromogranin A (CHGA) koncentrációját is. Amíg a verapamil tehát növelte a C-peptid szintjét, addig a CHGA mennyiségét csökkentette, és így a C-peptid és a CHGA fordított, de szignifikáns korrelációban állt egymással.

Az 1. ábrán mutatjuk be a verapamil hatását T1DM-es betegek C-peptid-szintjére. A 2 éven át adott gyógyszer szignifikánsan emelte a C-peptid-szintet, de ha (az egyik alcsoportban) 1 év után elhagyták a verapamilt, akkor a C-peptid is csökkent.¹⁰

A kedvező eredmények alapján kipróbálták a T1DM megelőzését klinikai betegeken is. A kiválasztott 32 beteg közül mindegyiknek volt T1DM-es rokona, még a betegség kezdetén voltak és volt kimutatható C-peptid-szintjük. Ezenkívül minden beteg rendelkezett legalább egy szigetsejt-ellenes autoantitesttel.

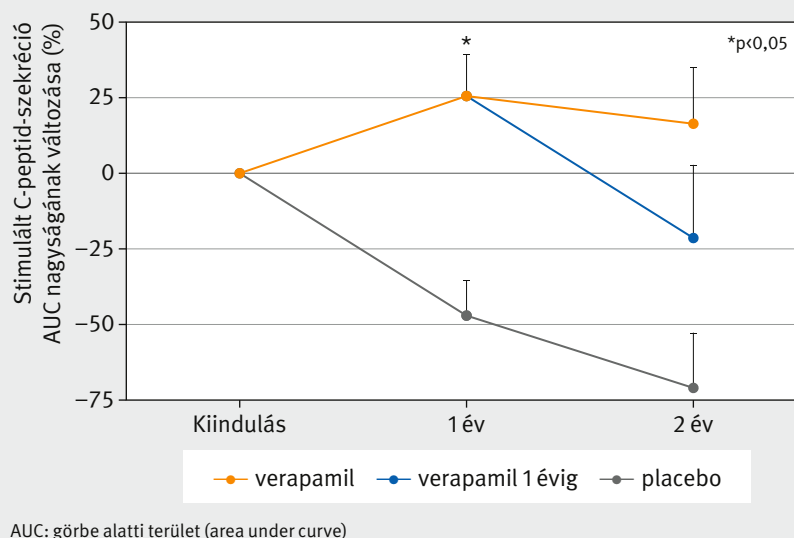
Mivel a betegek egy része visszautasította a kezelést, így végül is 11 beteg kapott verapamilt és 13 placebokészítményt. Az étkezési teszt során mért C-peptid-szintek a kiinduláskor még nem tértek el egymástól, de 3 hónap múlva ($p=0,0270$) és 12 hónap múlva ($p=0,0186$) már szignifikánsan magasabbak voltak a verapamillal kezelt csoportjában. Ez akkor is így maradt, ha az éhomi értékre korrigálták az eredményeket, vagy ha a C-peptid változását vették figyelembe ($p=0,0334$ és $p=0,0377$).

Amikor a betegek napi inzulinadagját analizálták, akkor is azt találták, hogy az inzulinigény 12 hónappal

a betegség kezdete után 70%-kal nőtt a placebóval kezelt csoportban, de a növekedés csak 27% volt a verapamillal kezelt csoportban (különbség $43 [-84] - [-1]\%$, $p=0,0312$). Egyébként mindkét csoport kitűnően volt kezelve. A hipoglikémia gyakorisága 0,5/hónap volt a verapamillal és 2,7/hónap a placebóval kezelt csoportban. A glukagon-szintet nem befolyásolta a kezelés, az antidiabetogén hatás tehát nem ettől függött.¹¹ A verapamillal kezelt csoportban tehát kevesebb inzulin kellett ugyanolyan jó egyensúly eléréséhez.

A verapamil C-peptidre kifejtett előnyös hatását még egy másik vizsgálatban is megerősítették: pediátriai betegeken friss 1-es típusú diabéteszben a verapamilkezelés – a placebóval szemben – a vizsgálat 52-ik hetében szignifikánsan magasabb C-peptid-szintet eredményezett, $p=0,04$.¹²

A mellékhatások mindegyik vizsgálatban lényegteleneke voltak, illetve gyakoriságuk nem különbözött a két csoportban. A verapamil sem ritmuszavart, sem egyéb EKG-eltérést nem okozott. A kezelés során igen enyhe székrekedés előfordult. Bár az esetszámok alacsonyak voltak, a különbségek még így is szignifikánsnak bizonyultak.



1. ábra. Verapamil hatása (placebóval szemben) a C-peptid-szintekre frissen felfedezett T1DM-es betegeken (Xu G, et al. Nat Commun 2022. nyomán)¹⁰ ©CCBY4.0

A kék vonallal jelölt csoportban a verapamil adását egy év után felfüggesztették.

Ugyan akkor meg kell jegyeznünk, hogy egy másik vizsgálatban, ahol összesen 47 verapamillal kezelt T1DM-ben szenvedő gyermek volt, egy esetben a pitvar-kamrai átvezetés megnyúlását, két esetben blokkot és egy esetben hipotóniát észleltek. Az ilyen esetekben természetesen a dózis napi adagjának csökkentése szükséges.

Megjegyezzük még, hogy a verapamil a T2DM kivédését is bizonyos fokig lehetővé teszi, de az eredmények szerényebbek: mindössze 15%-os csökkenést értek el a cukorbetegség kialakulásában, ennek akár a többszörösét is elérhetjük a diéta és a testmozgás betartásával.¹³

Hazánkban a verapamil kedvező diabetológiai hatásairól először Svébis számolt be.¹⁴

MIT BEFOLYÁSOL MÉG A VERAPAMIL?

A verapamil egyébként számos más vegyület szöveti szintjét is befolyásolni képes. Így pl. csökkenti a proinflammatorikus hatású interleukin-21 szintjét, valamint a T-follikuláris helper sejt-markereket, elősegíti az antioxidatív, antiapoptotikus és immunomoduláns gének expresszióját. Természetesen csökkenti az intracelluláris Ca-szintet, csökkenti a hipoglikémiás rosszullétek számát, mérsékeli a kalcineurinszignált stb.^{11,12} Mindezek mellett nem szabad elfelejtenünk, hogy ha a verapamil valóban alkalmazható hosszú távon, akkor a maradék béta-sejt-működés – a hipoglikémiák és az azt követő ellenregulációs magas vércukorszintek kialakulásának csökkentésével – egyúttal stabilizálja az anyagcserét, és (talán) kivédi vagy legalábbis mérsékeli a retino-nefropátia kialakulását is.

MEGBESZÉLÉS

A teplizumab sikeresen csökkentette a T1DM kialakulásának kockázatát, de a kezelésnek bőven voltak mellékhatásai. Így, bár a szer nem kötődik az Fc receptorhoz, de azért kellemetlen hatásai bőven voltak. Ezenkívül számos egyéb hatására is fény derült, így a CD4+ helper limfociták, valamint a CD8+ citotoxikus T-limfociták aktivitását is gátolja, valamint egyéb T-sejttípusok indukciójával is fokozza az anti-inflammatorikus citokinek szekrécióját, és így mérsékeli az autoimmun sejtpusztulást. Az 1. ábrán felsorolt mellékhatások mindennek ellenére megvannak.

A verapamil ugyanilyen jó hatásúnak bizonyult, de mellékhatásai gyakorlatilag alig vannak. Kivételesen EKG-eltérések kialakulhatnak, ilyenkor a dózis csökkentése ajánlott. A gyógyszer ilyen irányú hosszú távú kipróbálása folyamatban van.

IRODALOMJEGYZÉK

1. Ajmal N, Bogart MC, Khan P, et al.: Emerging anti-diabetic drugs for beta-cell protection in type 1 diabetes. *Cells* 2023; 12: 1472. doi:10.3390/cells12111472
2. Bazile C, Malik MMA, Ackeifi C, et al.: TNF- α inhibitors for type 1 diabetes: exploring the path to a pivotal clinical trial. *Front Immunol* 2024; 15: 1470677. doi:10.3389/fimmu.2024.1470677
3. Herold KC, Bundy BN, Long SA, et al.: An antiCD3 antibody, teplizumab, in relatives at risk for type 1 diabetes. *NEJM* 2019; 381: 603-613. doi:10.1056/NEJMoa1902226
4. Ramos EL, Dayan CM, Chatenoud L, et al.: Teplizumab and β -cell function in newly diagnosed type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2023; 389(23): 2151-2161. doi:10.1056/NEJMoa2308743
5. Kamrul-Hasan ABM, Mondal S, Nagendra L, et al.: Role of teplizumab, a humanized anti-CD3 monoclonal antibody, in managing newly diagnosed type 1 diabetes: an updated systematic review and meta-analysis. *Endocr Pract* 2024; 30(5): 431-440. doi:10.1016/j.epr.2024.03.006
6. Putz Zs.: Immunterápia az 1-es típusú diabetes mellitus késleltetésére. *Orvostovábbképző Szemle* 2023; 30(9): 11-16.
7. Cooper-DeHoff R, Cohen JD, Bakris GL, et al.: Predictors of development of diabetes mellitus in patients with coronary artery disease taking antihypertensive medications (Findings from the INternational Verapamil SR-Trandolapril Study [INVEST]). *Am J Cardiol* 2006; 98(7): 890-894. doi:10.1016/j.amjcard.2006.04.030
8. Xu G, Chen J, Jing G, et al.: Preventing β -cell loss and diabetes with calcium channel blockers. *Diabetes* 2012; 61(4): 848-856. doi:10.2337/db11-0955
9. Ovalle F, Grimes T, Xu G, et al.: Verapamil and beta cell function in adults with recent-onset type 1 diabetes. *Nat Med* 2018; 24(8): 1108-1112. doi:10.1038/s41591-018-0089-4
10. Xu G, Grimes TD, Grayson TB, et al.: Exploratory study reveals far reaching systemic and cellular effects of verapamil treatment in subjects with type 1 diabetes. *Nat Commun* 2022; 13: 1159-1167. doi:10.1038/s41467-022-28826-3
11. Lu B, Chen J, Xu G, et al.: Alpha cell thioredoxin-interacting protein deletion improves diabetes-associated hyperglycemia and hyperglucagonemia. *Endocrinology* 2022; 163(11): bqac133. doi:10.1210/endo/bqac133

12. Forlenza GP, McVean J, Beck RW, et al.: Effect of verapamil on pancreatic beta cell function in newly diagnosed pediatric type 1 diabetes. A Randomized Clinical Trial. JAMA 2023; 329(12): 990-999. doi:10.1001/jama.2023.2064
13. Zhao D, Cao Y, Yu CG, et al.: The association of calcium channel blockers with β -cell function in type 2 diabetic patients: A cross-sectional study. J Clin Hypertens (Greenwich) 2019; 21(5): 638-647. doi:10.1111/jch.13517
14. Svébis M: Verapamil alkalmazása az újonnan diagnosztizált 1-es típusú diabetes mellitus kezelése során. Orvostovábbképző Szemle 2024; 31(4): 49-54.