

Komentář ke studii EDGE – editorial

M. Honka

Interní klinika 2. lékařské fakulty UK a FN Motol Praha, přednosta prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA

Haluzík M et al. Účinnost a bezpečnost vildagliptinu jako léku druhé volby ve srovnání s jinými perorálními antidiabetiky u pacientů s diabetes mellitus 2. typu: české výsledky v rámci celosvětové prospektivní kohortové studie EDGE. Vnitř Lék 2013; 59(12): 1049–1056.

Koncept naprosté většiny randomizovaných klinických studií s antidiabetickými preparáty sleduje základní cíl, tj. naplnit požadavky regulačních autorit, a tak získat autorizaci k prodeji testovaného léčiva. I na poli vývoje léčivých přípravků platí, že účel vymezuje prostředky, a proto se do studií 2. a 3. fáze klinického zkoušení zařazují jen vybraní nemocní a tyto studie často probíhají za specifických podmínek. Výpovědní hodnota takto získaných výsledků spíše informuje o skutečnosti, zda hodnocené léčivo „může působit“, než o obecném účinku léčiva v podmínkách každodenní léčebné praxe. Je proto na místě, že v návaznosti na uvedení léku do praxe se záhy realizují observační studie, v nichž nejsou tak přísná zařazovací/vyřazovací kritéria a další podmínky, které by omezovaly zobecnění výsledků pro populaci většiny nemocných.

Česká kohorta studie EDGE srovnává efektivitu a bezpečnost přidání vildagliptinu (nejčastěji k metforminu) s jinými přidávanými perorálními antidiabetiky (nejčastěji deriváty sulfonylurey), čímž napodobuje aktuální reálnou situaci léčby diabetu 2. typu v ČR, kdy podle dat ÚZIS z roku 2012 jsou deriváty sulfonylurey využívány ve 28,8 % a inhibitory dipeptidylpepti-

dázy-4 v 6,2 %, a tvoří tak dvě nejčastěji využívané skupiny perorálních antidiabetik druhé volby. Jejich vzájemné srovnání v rámci běžné léčby poskytuje lékařům v ČR cenné informace a navíc může přispět k lepšímu pochopení bezpečnostního profilu vildagliptinu a vyřešení některých nejasností, které jsou spojeny s inhibicí dipeptidylpeptidázy-4 (DPP-4).

Observační studie s inhibitory DPP-4, k nimž vildagliptin patří, jsou potřebné především proto, že při relativně krátké klinické zkušenosti nevíme o spektru jejich možných nežádoucích účinků zcela vše. Dále je mechanismus účinku inhibitorů DPP-4 spojen kromě zvýšení hladin GLP-1 i se změnami hladin některých dalších peptidů, které jsou přirozenými substráty DPP-4 (např. některé vazoaktivní substance), proto je v této fázi klinického použití žádoucí dohled nad možnými nežádoucími reakcemi v neselektované populaci. V neposlední řadě bylo známo z randomizovaných klinických studií, že léčba inhibitory DPP-4 je spojena s velmi mírným nárůstem četnosti infekcí horních cest dýchacích a od jarních měsíců roku 2013 se intenzivně diskutuje o možnosti vzniku pankreatitid a event. i nádorů pankreatu, jejichž náznaky byly zachyceny v experimentech

na zvířatech. Všechny zmíněné důvody vyžadují realizaci projektů s vyšším počtem zařazených nemocných, aby se v klinické praxi daly některé signály bezpečnosti léčiv potvrdit nebo vyvrátit. Potvrzení bezpečnosti vildagliptinu v tak velkém projektu, jakým studie EDGE nepochybně byla, je důležité pro odstranění pochybností odborné veřejnosti.

Komentář metodiky studie a dílčích výsledků

Překvapivá je poměrně vysoká hodnota vstupního glykovaného hemoglobinu svědčící pro neuspokojivou kompenzaci onemocnění před zahájením kombinované terapie ($78 \pm 1,5$ vs 79 ± 14 mmol/mol), která se jistě podílela na nižším procentuálním zastoupení osob, které dosáhly poklesu glykovaného hemoglobinu < 54 mmol/l. Je potřebné uvést, že osoby léčené srovnávanými perorálními antidiabetiky vyžadovaly titraci dávky většiny těchto antidiabetik v průběhu studie a není tedy zcela jasné, jaké dávky komparačních léčiv byly reálně využity. Lze jen předpokládat, že se nejednalo o maximální dávky i vzhledem k možným obavám z nežádoucích účinků. Výhoda vildagliptinu spočívající v absenci nutnosti titrace se jistě mohla promítnout

do příznivějších výsledků osob léčebných vildagliptinem.

Využití sdružených parametrů účinnosti a bezpečnosti se opírá o snahu nabídnout klinickému pracovníkovi podklady pro vyvážené rozhodnutí, které zohledňuje nejen efektivitu léčiva, ale i riziko nežádoucích účinků. V nedávno publikovaných doporučeních ADA-EASD je zdůrazněna závažnost hypoglykemie a vzestupu hmotnosti jako parametrů, které musejí být respektovány při výběru perorálního antidiabetika. Tyto sdružené parametry pak umožňují komplexně, ovšem ne zcela specificky posoudit profil posuzovaného léčiva. Nejsou sice vhodné pro hledání vlastností, kterou lék zásadně vyniká nad jinými, ale jejich využití u léčiv s dobrým bezpečnostním profilem (vildagliptin i další inhibitory DPP-4) naznačuje, že pokud má preparát několik výhod oproti srovnávaným léčivům, může mít výrazně větší šanci dosáhnout dostatečné efektivity při využití svého plného potenciálu, který není omezován nežádoucími účinky. Právě riziko vzniku hypoglykemie, zvýšení hmotnosti či vývoje otoků limituje u některých perorálních antidiabetik jejich terapeutický potenciál, což naznačily výsledky primárního i sekundárních sdružených ukazatelů srovnávaných perorálních antidiabetik (derivátů sulfonylurey, glitazonů atd.).

Vzhledem ke skutečnosti, že se jednalo o mezinárodní projekt s velmi vysokým počtem zařazených osob (45 868 nemocných), je vcelku pocho-

pitelné, že design studie byl jednoduchý, aby se dal při daném počtu sledovaných osob zvládnout, ovšem interval 12 měsíců mezi vstupní a „závěrečnou“ návštěvou nemocného, kdy jsou prováděny oficiální záznamy o nežádoucích účincích (NÚ), není pro detekci nežádoucích příhod nejcitlivějším nástrojem, což se projevilo v počtu zaznamenaných nežádoucích příhod. Nejen v ČR, ale i v globálním měřítku studie EDGE, byla nízká frekvence nežádoucích účinků, která velmi pravděpodobně souvisela s nízkou mírou detekce NÚ, ale i jejich hlášení. Tímto nepříznivým fenoménem není studie EDGE postižena jako jediná, ale šetření obecně potvrzují nízkou míru nahlášených NÚ, pokud je hlášení realizováno na platformě dobrovolné aktivity.

Výsledky z české kohorty studie EDGE naznačují, že v rámci každodenní praktické léčby diabetu 2. typu u osob nedostatečně kompenzovaných pomocí monoterapie vede přidání vildagliptinu ke snížení hodnot glykovaného hemoglobinu < 54 mmol/l bez vzniku hypoglykemie, periferního edému či vzestupu hmotnosti ve vyšší míře než perorální antidiabetika jiných lékových skupin. Tyto výsledky jsou ve shodě s dosavadními daty získanými z randomizovaných klinických studií s vildagliptinem.

Literatura

1. Bader G, Geransar P, Schweizer A. Vildagliptin more effectively achieves a composite endpoint of HbA < 7.0 % without hypoglycaemia and weight gain compared with glimepiride after

2 years of treatment. *Diabetes Res Clin Pract* 2013; 100: e78–e81.

2. Ferrannini E, Fonseca V, Zinman B et al. Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin vs. glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformine monotherapy. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11: 157–166.

3. Hazell L, Shakir SA. Under-reporting of adverse drug reactions a systematic review. *Drug Saf* 2006; 29: 385–396.

4. Honka M. Kombinační terapie perorálními antidiabetiky - kombinace derivátů sulfonylurey a metforminu. *Vnitř Lék* 2006; 52 (Suppl 3): 50–54.

5. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2012; 55: 1577–1596.

6. Kvapil M. Inkretiny změnilly a dále mění strategii léčby diabetu 2. typu. *Vnitř Lék* 2011; 57: 916–918.

7. Mathieu C, Barnett AH, Brath H et al. Effectiveness and tolerability of second-line therapy with vildagliptin vs. other oral agents in type 2 diabetes: A real-life worldwide observational study (EDGE). *Int J Clin Pract* 2013; 67: 947–956.

8. Matthews DR, Dejager S, Ahren B et al. Vildagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk compared with glimepiride, with no weight gain: results from a 2-year study. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12: 780–789.

9. Perez Garcia M, Figueras A. The lack of knowledge about the voluntary reporting system of adverse drug reactions as a major cause of underreporting: direct survey among health professionals. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011; 20: 1295–1302.

10. Ware JH, Hamel MB. Pragmatic trials – guides to better patient care? *N Engl J Med* 2011; 364: 1685–1687.

MUDr. Marek Honka

www.lfmotol.cuni.cz

e-mail: marek.honka@lfmotol.cuni.cz

Doručeno do redakce: 25. 11. 2013