proLékaře.cz | 29.4.2024

Místo sitagliptinu v léčbě pacientů s diabetem 2. typu po studii TECOS

M. Kvapil
Interní klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha

Souhrn

TECOS je randomizovaná, dvojitě zaslepená studie, do které vstoupilo 14 671 pacientů. Soubor byl rozdělen do dvou větví, v jedné byla užita aktivní terapie sitagliptinem, ve druhé placebo. Lékaři mohli upravovat léčbu diabetu podle místně platných standardů. Primárním kardiovaskulární (KV) endpointem bylo úmrtí z KV příčin, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozkové příhody nebo hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris. Během mediánu sledování 3,0 let, byl zaznamenán u 839 pacientů ve skupině léčené sitagliptinem (11,4 %; 4,06 na 100 osobo-roků) a 851 pacientů ve skupině s placebem (11,6 %; 4,17 na 100 osobo-roků). Sitagliptin vykázal noninferiotu proti placebu pro primární složený KV výsledek (HR 0,98; 95% CI 0,89–1,08; p < 0,001). Incidence hospitalizace pro srdeční selhání se nelišila mezi oběma skupinami (HR 1,0; 95% CI 0,83–1,20; p = 0,98). Nebyly zaznamenány žádné signifikantní rozdíly mezi skupinami v incidenci akutní pankreatitidy nebo rakoviny slinivky břišní. U pacientů s diabetem 2. typu a prokázaným KV onemocněním, přidání sitagliptinu do běžné péče neprokázalo, že by zvyšoval riziko závažné nežádoucí KV události, hospitalizaci pro srdeční selhání nebo jiných nežádoucích účinků. Sitagliptin se stal díky studii TECOS perorálním antidiabetikem, které má nejkomplexnější data o účinnosti a současně o bezpečnosti. Tyto dvě vlastnosti je třeba odlišovat a hodnotit zvlášť. Soubor randomizovaných, placebem kontrolovaných studií fáze II a III jasně prokazuje dobrou účinnost sitagliptinu. Studie TECOS potvrzuje jeho bezpečnost. Gliptiny jsou zásadním pokrokem a přínosem pro terapii diabetu. Nic nebrání zařazení této skupiny na místo druhé volby po metforminu.

Klíčová slova

inhibitory DPP4 – sitagliptin – TECOS – terapie diabetes mellitus 2. typu

The role of sitagliptin in the treatment of type 2 diabetes based on the results of the TECOS study

Abstract

TECOS is a randomised, double-blind study, which involved 14,671 patients, where either sitagliptin or placebo were added to their existing therapy. Open-label use of antihyperglycaemic therapy was encouraged as required, aimed at reaching individually appropriate glycaemic targets in all patients. The primary cardiovascular outcome was a composite of cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, or hospitalisation for unstable angina. During a median follow-up of 3.0 years, the primary outcome occurred in 839 patients in the sitagliptin group (11.4%; 4.06 per 100 person-years) and 851 patients in the placebo group (11.6%; 4.17 per 100 person-years). Sitagliptin was non-inferior to placebo for the primary composite cardiovascular outcome (HR 0.98; 95% CI 0.89–1.08; P < 0.001). Rates of hospitalisation for heart failure did not differ between the two groups (HR 1.0; 95% CI 0.83–1.20; P = 0.98). There were no significant between-group differences in the rates of acute pancreatitis or pancreatic cancer. Among patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease, adding sitagliptin to their usual care did not appear to increase the risk of major adverse cardiovascular events, hospitalisation for heart failure, or other adverse events. Thanks to the TECOS study, sitagliptin has become an antidiabetic agent with significant data on both efficacy and safety. These two properties should be differentiated and evaluated separately. The efficacy of sitagliptin has been demonstrated by a set of randomised, placebo-controlled Phase II and III studies. The TECOS study confirms its safety. Gliptins are a big step forward in the treatment of diabetes with significant benefits. There are no obstacles to the inclusion of this group as the second choice after metformin.

Keywords

DPP4 inhibitors – sitagliptin – TECOS – diabetes type 2 therapy

Úvod

Sitagliptin byl uveden na trh před devíti lety jako první zástupce nové skupiny antidiabetik, inhibitorů DPP4, nazývaných také gliptiny. Na celém světě jsou proto s touto molekulou největší zkušenosti ze všech gliptinů.

Sitagliptin je účinné antidiabetikum určené k léčbě diabetu 2. typu. Snižuje glykovaný hemoglobin o 0,7–1,2 % podle různých klinických studií, s excesem snížení v kombinaci s metforminem o 3,5 % u špatně kompenzovaných pacientů [1,2]. Metaanalýza publikovaná v roce 2013 prokázala průměrné snížení glykovaného hemoglobinu proti placebu o 0,74 %. Tato metaanalýza také zjistila, že pokud je sitagliptin přidáván do kombinace, sníží glykovaný hemoglobin průměrně o 0,24 % více než ostatní antidiabetika, s nimiž byl ve studiích porovnáván [2]. Ideální a velmi efektivní se jeví být kombinace s metforminem, jak bylo prokázáno již v roce 2007 [3].

Americký úřad pro kontrolu potlavin a léčiv (FDA) požaduje v současnosti pro každé nové antidiabetikum průkaz kardiovaskulární (KV) bezpečnosti. Pro sitagliptin byla proto naplánována prospektivní studie s názvem TECOS (Trial Evalutating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) [4]. Po jistých rozpacích, které zavládly po zveřejnění studie SAVOR TIMI 53,

proLékaře.cz | 29.4.2024

Tab. 1. Metformin snižuje KVR v porovnání zejména s dříve užívanými antidiabetiky. Gliptiny (sitagliptin), jak vyplývá z tabulky, nejsou zatíženy žádným rizikem, pouze potencují pozitivní účinek metforminu [1–4,6–17].

Účinek	Sitagliptin	Metformin
snížení glykemie	průměr 0,7 % HbA_{1c}	0,60–1,12 % HbA_{1c}
zlepšení inzulinové rezistence	nejsou data	platí zejména pro hepatocyty
zlepšení funkce beta buněk	prokázáno	pravděpodobně sekundárně
ovlivnění tělesné hmotnosti	neutrální, resp. snížení	neutrální, resp. snížení
ovlivnění krevního tlaku	klinicky nevýznamné	klinicky nevýznamné
ovlivnění lipidogramu	nalačno klinicky nevýznamné, postprandiálně snížení triacylglycerolů	snížení triacylglycerolů nalačno i postprandiálně
ovlivnění mikroalbuminurie	snížení	nejsou data
ovlivnění KVR dokladované randomizovanou studií	obecně nezvyšuje KVR (TECOS)	v porovnání s terapií SU a HM inzulinem snižuje KVR, nejsou data o porovnání terapie metforminem s novými antidiabetiky
ovlivnění rizika malignity	neovlivňuje riziko vzniku maligních onemocnění	velmi pravděpodobně snižuje riziko maligních onemocnění
prevence DM 2. typu	nejsou data, prodlužuje dobu setrvání na nastavené terapii a dobu do nasazení inzulinu	snižuje riziko vzniku DM2 u mladších a obézních jedinců s prediabetem
nežádoucí účinky: hypoglykemie	riziko hypoglykemie shodné s placebem	riziko hypoglykemie mírné
nežádoucí účinky: laktátová acidóza	nevyvolává	závažná komplikace, vzniká pouze při nerespektování kontraindikací (zejména chronická renální insuficience)
nežádoucí účinky: dyspepsie	nevyvolává	až 10 %; incidence v závislosti na velikosti úvodní podané dávce, je možné snížit využitím formy XR s pozvolným uvolňováním
speciální výhody kombinace	kombinace sitaglitpin s metforminem navzájem potencuje účinek obou molekul, takže výsledné snížení HbA_{1c} je větší, než prostý součet očekávaných efektů monoterapie jedné každé molekuly	
výhody fixní kombinace	fixní kombinace obecně zlepšují complianci pacientů, pro fixní kombinaci gliptinu s metforminem bylo modelově stanoveno, že zvýšení preskribce o 10 % sníží v populaci diabetiků HbA_{1c} o 1 %	

KVR – kardiovaskulární riziko, DM2 – diabetes mellitus 2. typu

ve které byl zaznamenán vyšší počet hospitalizací pro srdeční selhání při léčbě saxagliptinem proti placebu [5], je zásadním přínosem studie TECOS informace, že gliptiny mohou být bezpečné léky, a že tedy není důvodu, proč uvažovat o tzv. efektu třídy.

Studie TECOS

TECOS je prospektivní, randomizovaná studie, která hodnotila KV bezpečnost sitagliptinu [4,6]. Do studie bylo vzato 14 671 osob s diabetem 2. typu a KV onemocněním v anamnéze. Primární endpoint byl kompozitní, zahrnoval úmrtí z KV příčiny, infarkt myokardu (IM), cévní mozkové příhody (CMP) a hospitalizaci pro nestabilní anginu pectoris (AP).

Primární endpoint (KV úmrtí, IM, CMP), hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris (AP)) byl zaznamenán pro populaci ITT (populaci vhodnou k léčbě – intention to treat) u 11,4 % osob v aktivní větvi a 11,6 % osob v placebové větvi (HR = 0,98; 95% CI 0,89–1,08). Sekundární kompozitní endpoint (IM, KV úmrtí, CMP) potvrdil první výsledek (HR = 0,99; 95% CI 0,89–1,11; $p < 0,001$) pro noninferioritu v obou případech. Léčba sitagliptinem nezvýšila KV mortalitu. Z KV příčin zemřelo 5,2 % léčených sitagliptinem (n = 380) a 5,0 % osob na placebu (n = 366) (HR 1,03; 95% CI 0,89–1,19). Stejně tak aktivní terapie neovlivnila celkovou mortalitu, zemřelo celkem 7,5 % osob léčených sitagliptinem (n = 547) a 7,3 % na placebu (n = 537) (HR 1,01; 95% CI 0,90–1,14).

Z klinického pohledu a pro celou třídu gliptinů byl nejvýznamnější výsledek týkající se rizika srdečního selhání. Sitagliptin ve studii TECOS nezvýšil počet hospitalizací pro srdeční selhání. 228 osob léčených sitagliptinem bylo hospitalizováno pro srdeční selhání (3,1 %) a 229 osob léčených placebem postihl stejný osud (3,1 %) (HR 1,00; 95% CI 0,83–1,20).

Od uvedení inkretinové terapie na trh je opakovaně diskutována otázka rizika malignit. Ve studii TECOS nezvýšil sitagliptin riziko novotvarů pankreatu. Karcinom pankreatu byl zjištěn během studie u 0,1 % léčených sitagliptinem (n = 9) a 0,2 % na placebu (n = 14), rozdíl není statisticky významný (p = 0,322). Akutní pankreatitida se vyskytla u 0,3 % léčených sitagliptinem (n = 23) a 0,2 % na placebu (n = 12), rozdíl není statisticky významný (p = 0,065). Sitagliptin nezvýšil ani riziko smrtelných infekčních komplikací. U léčených sitagliptinem se tato komplikace vyskytla v 0,6 %, u osob na placebu v 0,7 %.

Primárním cílem studie nebylo hodnocení účinnosti ve smyslu zlepšení kompenzace diabetu. Ta je dostatečně prokázána [1–3]. V obou větvích mohli lékaři upravovat antidia-

proLékaře.cz | 29.4.2024

betickou medikaci podle běžných doporučení pro terapii diabetu 2. typu, což je vysvětlením relativně malého rozdílu v glykovaném hemoglobinu mezi větví aktivní a placebovou (v absolutním vyjádření průměrně 0,29 % nižší hodnota glykohemoglobinu ve větvi s aktivní teapií).

Souhrnně lze uzavřít, že ve studii TECOS bylo prokázáno, že sitagliptin přidaný ke standardní terapii nezvyšuje KV riziko a nezvyšuje počet hospitalizací pro srdeční selhání v porovnání se standardní terapií. Tyto výsledky jsou v plné shodě s výsledky metaanalýzy publikované začátkem roku 2013, do níž bylo zahrnuto 14 611 účastníků 25 prospektivních, randomizovaných, dvojitě zaslepených studií [7]. Sitagliptin nezvyšoval KV riziko, po adjustaci byla incidence velkých KV příhod 0,65/100 roků terapie sitagliptinem a 0,74/100 roků terapie komparátorem (RR 0,83; CI 0,53–1,30). V přímém porovnání se sulfonylureou byla incidence 0,00/100 roků terapie sitagliptinem a 0,86/100 roků terapie sulfonylureou (RR 0,00; CI 0,00–0,31).

Klinický význam studie TECOS

Sitagliptin poté, co studie TECOS přinesla přesvědčivý důkaz o bezpečnosti, upevnil pozici ideální molekuly do kombinace s metforminem [3]. Jejich vlastnosti se doplňují a klinické účinky také (tab. 1). Neopominutelnou výhodou gliptinů je skutečnost, že vykazují minimum klinicky relevantních nežádoucích účinků. Právě proto je compliance pacientů s touto terapií velmi dobrá, což se podílí na velmi dobrém klinickém výsledku léčby [8].

Závěr

Sitagliptin se stal díky studii TECOS perorálním antidiabetikem, které má nejkomplexnější data o účinnosti a současně o bezpečnosti. Tyto dvě vlastnosti je třeba odlišovat a hodnotit zvlášť. Účinný lék nemusí být bezpečný a naopak. Soubor randomizovaných, placebem kontrolovaných studií fáze II a III jasně prokazuje dobrou účinnost sitagliptinu, kterou potvrzují i metaanalýzy [7]. Studie TECOS potvrzuje z druhé strany jeho bezpečnost [6].

Potvrzené účinnosti sitagliptinu odpovídá šíře indikací, které jsou registrovány podle SPC [9]. Je možno ho použít v monoterapii při intoleranci či kontraindikaci metforminu, v dvojkombinaci s metforminem či sulfonylureou nebo glitazony. Sitagliptin je také registrován pro použití v trojkombinaci s metforminem a sulfonylureou. Taktéž je sitagliptin možné přidat k léčbě inzulinem.

Gliptiny jsou zásadním pokrokem a přínosem pro terapii diabetu. Nic nebrání zařazení této skupiny na místo druhé volby po metforminu.

Literatura

1. Du Q, Wu B, Wang YJ et al. Comparative effects of sitagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. Curr Med Res Opin 2013; 29: 1487–1794. doi: 10.1185/03007995.2013.833090.

2. Zhan M, Xu T, Wu F et al. Sitagliptin in the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis. J Evid Based Med 2012; 5: 154–165. doi: 10.1111/j.1756-5391.2012.01189.x.

3. Goldstein BJ, Feinglos MN, Lunceford JK et al. Sitagliptin 036 Study Group. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2007; 30: 1979–1987.

4. Green JB, Bethel MA, Paul SK et al. Rationale, design, and organization of a randomized, controlled Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS) in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease. Am Heart J 2013; 166: 983–989. doi: 10.1016/j.ahj.2013.09.003.

5. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwlad E et al. The SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2013; 369: 1317–1326. doi: 10.1056/NEJMoa1307684.

6. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et al. TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015; 373: 232–242. doi: 10.1056/NEJMoa1501352.

7. Engel SS, Golm GT, Shapiro D et al. Cardiovascular safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis. Cardiovasc Diabetol 2013; 12: 3. doi: 10.1186/1475-2840-12-3.

8. Kvapil M. Postavení fixní kombinace antidiabetik v terapii. Remedia 2013; 23: 2–5.

9. Souhrn údajů o přípravku. [online] Dostupné z: http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0028734&tab=texts.

10. Souhrn údajů o přípravku. [online] Dostupné z: http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0119921&tab=texts.

11. Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A et al. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2005; 20: CD002966.

12. Hirst JA, Farmer AJ, Ali R et al. Quantifying the effect of metformin treatment and dose on glycemic control. Diabetes Care 2012; 35: 446–454. doi: 10.2337/dc11-1465.

13. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998; 352: 854–865.

14. Blonde L, Dailey GE, Jabbour SA et al. Gastrointestinal tolerability of extended-release metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets: results of a retrospective cohort study. Curr Med Res Opin 2004; 20: 565–572.

15. Lu J, Zang J, Li H. Impact of three oral antidiabetic drugs on markers of β-cell function in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. PLoS One 2013; 8: e76713. doi: 10.1371/journal.pone.0076713.

16. Abbasi F, Chu JW, McLaughlin T et al. Effect of metformin treatment on multiple cardiovascular disease risk factors in patiens with type 2 diabetes mellitus. Metabolism 2004; 53: 159–164.

17. DeFronzo RA, Okerson T, Viswanathan P et al. Effects of exenatide versus sitagliptin on postprandial glucose, insulin and glucagon secretion, gastric emptying, and caloric intake: a randomized, cross-over study. Curr Med Res Opin 2008; 24: 2943–2952. doi: 10.1185/03007990802418851.

Doručeno do redakce: 30. 1. 2016
Přijato po recenzi: 15. 2. 2016

prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA
www.fnmotol.cz
milan.kvapil@fnmotol.cz