

Čo prináša pacientom s DM2T fixná kombinácia iGlarLixi v porovnaní s premixovanými inzulínmi podľa výsledkov štúdie SoliMix

Odborná redakcia DIA News

Inzulín má dôležité miesto vo farmakoterapii diabetu 2. typu (DM2T), avšak obavy z hypoglykémie bránia veľkej skupine pacientov dosiahnuť požadovanú kontrolu glykémie. Problémom môže byť aj počet aplikácií inzulínu počas dňa, čo tiež môže predstavovať istú bariéru v širšom použití inzulínu v liečbe DM2T (Mathieu, 2021).



Progresívny rozvoj ochorenia však u väčšiny pacientov po čase vedie k potrebe zvážiť nasadenie liečby s inzulínom. Jednou z ciest je pridanie bazálneho inzulínu už k existujúcej neinzulínovej liečbe, čo môže časom opäť viesť k neuspokojivej kontrole glykémie v dôsledku progresívneho charakteru ochorenia. Hlavnou výhodou liečby inzulínom je skutočnosť, že v závislosti od dávky môže viesť v podstate k ľubovoľnej cieľovej hodnote glykémie, avšak s možnými prejavmi hypoglykémie, nárastu hmotnosti a nutnosti častejšej kontroly glykémie. Častou voľbou pred prechodom na liečbu inzulínom v režime bazál-bolus je použitie premixovaných inzulínov alebo fixnej kombinácie bazálneho inzulínového analógu a GLP-1 receptorového agonistu (Ahmad et al., 2022; ElSayed et al., 2023).

Jednou z možností, ako znížiť počet aplikácií inzulínu počas dňa, je použitie premixovaných inzulínov v porovnaní s režimom bazál-bolus. Premixované inzulíny sa zvyčajne aplikujú pred raňajkami a večerou. Nevýhodou je nižšia flexibilita, a preto sú vhodné pre jedincov s DM2T s ustáleným režimom. Prítomnosť NPH zložky prispieva k väčšej variabilite účinku, čo sa môže prejaviť vyššou frekvenciou hypoglykemií (Mathieu et al., 2021 & 2021a; DeMarsilis et al., 2022; Idris et al., 2022).

Ďalšou možnosťou po zlyhaní liečby bazálnym inzulínom ± perorálnymi antidiabetikami je použitie fixnej kombinácie bazálneho inzulínového analógu a GLP-1 receptorového agonistu. Výhodou je aplikácia jedenkrát denne, nižšie riziko hypoglykémie a nárastu hmotnosti v porovnaní s liečbou samotným inzulínom (Mathieu et al., 2021 & 2021a; DeMarsilis et al., 2022).

Liečba diabetu má byť individualizovaná na základe klinických charakteristík jedinca (napr. vek, zdravotný stav, komorbidity), priorít v liečbe (napr. vybalansovanie medzi kontrolou glykémie a rizikom hypoglykémie alebo nárastom hmotnosti) a individuálnymi preferenciami pacienta (Polonsky et al., 2022). Farmakoterapia DM2T nám dnes ponúka širokú paletu možností. Preto je

dôležité z hľadiska klinickej praxe priame porovnanie liekov v klinických štúdiách (angl. *head to head studies*). Až do publikovania výsledkov klinickej štúdie SoliMix, ktorá porovnávala fixnú kombináciu bazálneho inzulínového analógu glargín 100 U/ml a GLP-1 receptorového agonistu lixisenatidu (iGlarLixi) s premixovaným inzulínom – dvojfázová suspenzia 70 % rozpustného rýchlo účinkujúceho inzulínového analógu aspartátu a 30 % inzulínového analógu aspartátu kryštalizovaného s protamínom (BIAsp 30), sme boli odkázaní len na nepriame porovnanie (Home et al., 2020).

Klinická štúdia SoliMix je prospektívna randomizovaná otvorená porovnávajúca multicentrická 26 týždňov trvajúca štúdia. Do štúdie bolo zaradených 887 jedincov s diabetom 2. typu nedostatočne kontrolovaných bazálnym inzulínom + perorálnymi antidiabetikami (metformín ± inhibítory sodíkovo-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2)) na stabilnej dávke tri mesiace, hodnoty $HbA_{1c} \geq 7,5\%$ a $\leq 10\%$. Štúdia sa uskutočnila v 89 centrách v 17 krajinách. Účastníci štúdie mali vek $59,8 \pm 10,2$ roka, Body-Mass-Index (BMI) $29,9 \pm 4,9$ kg/m² a trvanie diabetu $13,0 \pm 7,2$ roka. V čase zaradenia do štúdie užívalo 99,8 % účastníka metformín, 23,2 % SGLT2 inhibítory a 0,3 % iné antidiabetiká. Liečba perorálnymi antidiabetikami pokračovala bez zmeny po zaradení do štúdie. Jedinci boli randomizovaní (1 : 1) do vetvy liečenej iGlarLixi raz denne (443 jedincov) a do vetvy liečenej BIAsp 30 dvakrát denne (444 jedincov) (Rosenstock et al., 2021).

Primárny cieľ štúdie bola non-inferiorita iGlarLixi oproti BIAsp 30 v znížení HbA_{1c} od východiskovej hodnoty do 26. týždňa sledovania, pričom hranica pre non-inferioritu bola stanovená na 0,3 %.

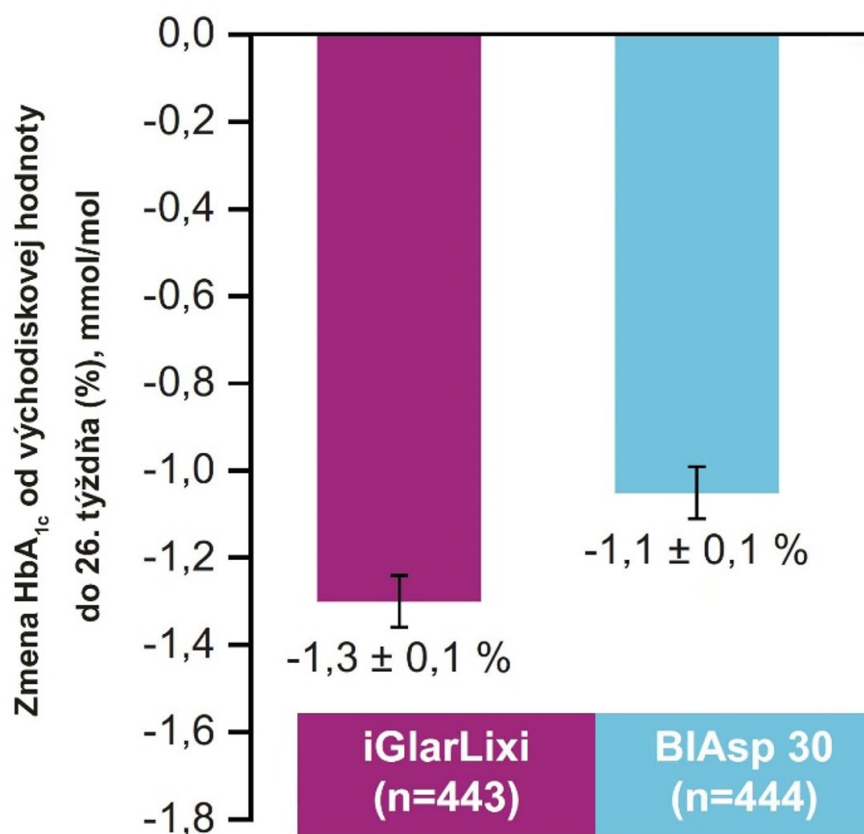
Druhým primárnym cieľom bola superiorita iGlarLixi oproti BIAsp 30 v zmene telesnej hmotnosti od východiskovej hodnoty do 26. týždňa sledovania.

Z bezpečnostných parametrov bola sledovaná hypoglykémia, ktorá bola definovaná podľa kritérií American Diabetes Association (ADA) – úroveň 1 (glykémia $< 3,9$ mmol/l a $\geq 3,0$ mmol/l), úroveň 2 (glykémia $< 3,0$ mmol/l) a úroveň 3 (ťažká hypoglykémia $< 2,8$ mmol/l). Nočná hypoglykémia sa hodnotila *post hoc* v čase medzi uložením sa k spánku a prebudením sa, alebo v čase medzi 0:00 – 6:00 hodinou (Rosenstock et al., 2021).

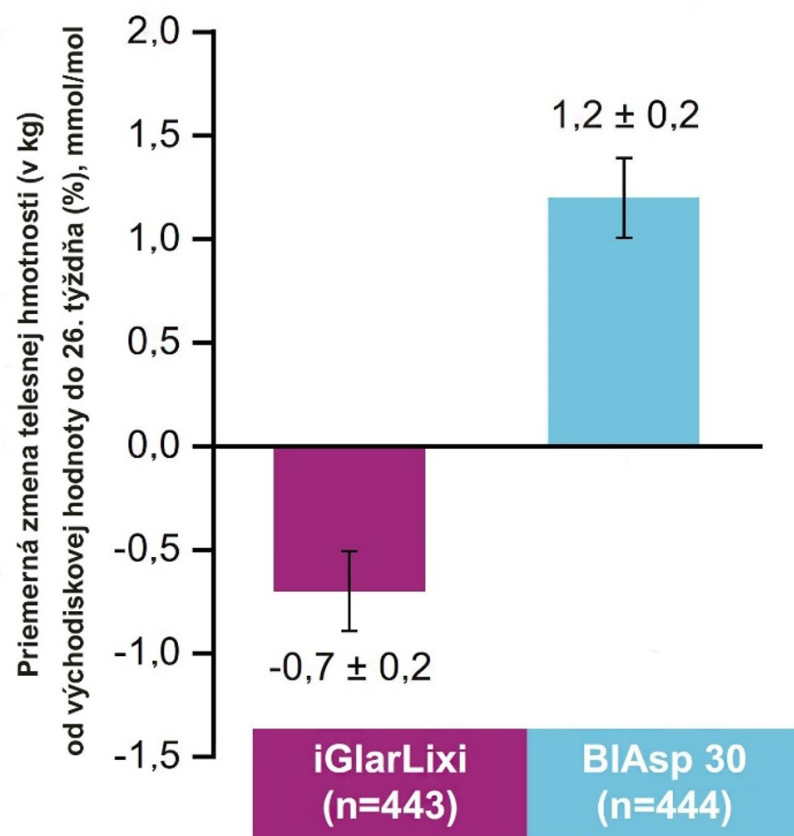
V oboch primárnych cieľoch štúdie dosiahli jedinci liečení iGlarLixi štatisticky významne lepšie výsledky ako jedinci liečení BIAsp 30. Výsledky štúdie ukázali, že po 26 týždňoch liečby došlo vo vetve liečenej iGlarLixi k zníženiu HbA_{1c} o $-1,3\% \pm 0,1\%$ a vo vetve BIAsp 30 o $-1,1\% \pm 0,1\%$, priemerný rozdiel $-0,2\%$ (95 % CI, -0,4; -0,1) ($p < 0,001$) (obrázok 1).

Podobne aj výsledky, ktoré hodnotili zmenu hmotnosti po 26 týždňoch liečby vyzneli v prospech iGlarLixi, jedinci liečení iGlarLixi dosiahli pokles telesnej hmotnosti o $-0,7 \pm 0,2$ kg a jedinci liečení BIAsp 30 zaznamenali nárast hmotnosti $+1,2 \pm 0,2$ kg, priemerný rozdiel $-1,9$ kg (95 %CI, $-2,3$; $-1,4$) ($p < 0,001$) (obrázok 2).

Obr. 1: Priemerná zmena HbA_{1c} od východiskovej hodnoty do 26. týždňa sledovania (upravené podľa Rosenstock, J. et al. (2021))



obr. 2: Aj výsledky sekundárnych cieľov štúdie favorizujú použitie iGlarLixi v porovnaní s BIAsp 30 (Rosenstock et al., 2021). Zmena telesnej hmotnosti od východiskovej hodnoty do 26. týždňa sledovania (upravené podľa Rosenstock, J. et al. (2021))



Tab. 1: Výsledky sekundárnych cieľov klinickej štúdie SoliMix (upravené podľa Rosenstock et al., 2021)

Výsledky štúdie ukázali, že výskyt hypoglykémii podľa definície ADA úroveň 1 a úroveň 2 bol významne nižší v prípade iGlarLixi v porovnaní s BIAsp 30. Hypoglykémie úroveň 3 nie je možné hodnotiť vzhľadom na ich nízky výskyt (McCrimmon et al., 2022).

Tab. 2: Výskyt hypoglykémii ADA úroveň 1 (glykémia < 3,9 mmol/l a ≥ 3,0 mmol/l) (upravené podľa McCrimmon et al., 2022)

Hypoglykémia	Zníženie incidencie iGlarLixi vs BIAsp 30	OR
Kedykoľvek počas celého dňa (0:00 – 24:00)	45 %	0,55 (0,42 – 0,74)
Kedykoľvek počas dňa (6:01 – 23:59)	47 %	0,53 (0,40 – 0,71)
Počas noci (24:00 – 6:00)	41 %	0,59 (0,35 – 1,00)

OR = pomer šancí (angl. Odds Ratio)

Tab. 3: Výskyt hypoglykémii ADA úroveň 2 (glykémia < 3,0 mmol/l) (upravené podľa McCrimmon et al., 2022)

Účastníci štúdie, ktorí dosiahli cieľ HBA _{1c} < 7 % a bez prírastku hmotnosti	27,5 %	12,4 %	42,83 (1,98; 94,04) p < 0,001
Účastníci štúdie, ktorí dosiahli cieľ HBA _{1c} < 7 % bez prírastku hmotnosti a bez hypoglykémie	19,4 %	7,0 %	3,40 (2,19; 5,28) p < 0,001

OR = pomer šancí (angl. Odds Ratio)

Hypoglykémia	Zníženie incidencie iGlarLixi vs BIAsp 30	OR
Kedykoľvek počas celého dňa (0:00 – 24:00)	55 %	0,45 (0,28 – 0,73)
Kedykoľvek počas dňa (6:01 – 23:59)	51 %	0,49 (0,29 – 0,81)
Počas noci (24:00 – 6:00)	68 %	0,32 (0,12 – 0,90)

OR = pomer šanci (angl. Odds Ratio)

V štúdii bola priamo porovnávaná fixná kombinácia iGlarLixi s najčastejšie používaným premixovaným inzulínom s pomerom 30/70. Vzhľadom na skutočnosť, že výskyt hypoglykémii u iných kombinácií (pomerov) v rámci premixovaných inzulínov je vyšší ako v prípade premixovaného inzulínu s pomerom 30/70, môže byť pozitívny účinok fixnej kombinácie iGlarLixi ešte väčší (Rosenstock et al., 2021).

Klinická štúdia sledovala aj hodnotenie liečby zo strany pacientov a lekárov. Samotné hodnotenie bolo založené na dotazníku *Global Treatment Effectiveness Evaluation questionnaire* (GTEE), ktorý je zameraný na hodnotenie účinnosti liečby zo strany pacientov a aj lekárov. **V 26. týždni hodnotilo 80,5 % pacientov a 82,8 % lekárov prestavenie na liečbu iGlarLixi ako zlepšenie v porovnaní s predchádzajúcou liečbou. Na porovnanie: v ramene s BIAsp 30 boli zodpovedajúce čísla 63,3 % a 65,1 %.** Uvedené zistenia ukazujú, že liečba siGlarLixi by mohla viesť k lepšej adherencii k liečbe diabetu na základe väčšej spokojnosti pacientov (Polonsky et al., 2022).

Na základe výsledkov SoliMix štúdie bolo urobené farmakoekonomické porovnanie iGlarLixi a BIAsp 30 vo Veľkej Británii a v USA. Liečba iGlarLixi sa ukázala v obidvoch prípadoch nákladovo efektívnejšia v porovnaní s BIAsp 30 (McCrimmon et al., 2022a; Shao et al., 2022).

Autori klinickej štúdie SoliMix na základe výsledkov konštatujú, že fixná kombinácia bazálneho inzulínového analógu glargín 100 U/ml a GLP-1 receptorového agonistu lixisenatidu podávaná raz denne poskytuje lepšiu kontrolu glykémie spojenú s ďalšími benefitmi pre pacienta v podobe pozitívneho vplyvu na pokles hmotnosti, menšieho výskytu hypoglykémii a zvýšenou spokojnosťou pacienta a lekára s liečbou v porovnaní s premixovaným inzulínom, dvojfázovou suspenziou 30 % rozpustného inzulínu aspartátu a 70 % inzulínu aspartátu kryštalizovaného protamínom (BIAsp 30) podávaného dvakrát denne.

Fixná kombinácia iGlarLixi je účinnejšia, jednoduchšia a dobre tolerovaná alternatíva k BIAsp 30 pre pacientov s diabetom 2. typu nedostatočne kontrolovaným s bazálnym inzulínom + perorálne antidiabetiká (Rosenstock et al., 2021; McCrimmon et al., 2022; Polonsky et al., 2022).

Výsledky štúdie SoliMix sú v súlade s názorom expertov, že vo všeobecnosti môže byť fixná kombinácia bazálneho inzulínu (BI) + GLP-1 receptorového agonistu (GLP-1 RA) vhodnou alternatívou pre väčšinu pacientov s DM2 (~80 %) (Deeks, 2019; Perreault et al., 2019).

Literatúra

1. Ahmad, E. et al. (2022): *Lancet*, 400, 1803-1820
2. Deeks, E. (2019): *Drugs Ther. Perspect.*, 35, 470-480
3. DeMarsilis, A. et al. (2022): *Metabolism*, 137, 155332
4. ElSayed, N.A. et al. (2023): *Diabetes Care*, 46(Suppl. 1), S140-S157
5. Home, P. et al. (2020): *Diabetes Obes. Metab.*, 22, 2179-2188
6. Idris, I. et al. (2022): *Diabetic Medicine*, 39, e14684
7. Mathieu, C. (2021): *Diabetologia*, 64, 978-984

8. Mathieu, C. et al. (2021a): *Nature Rev. Endocrinol.*, 17, 715-725
9. McCrimmon, R.J. et al. (2021): *Diabetes Obes. Metab.*, 23, 1221-1231
10. McCrimmon, R.J. et al. (2022): *Diabetes Obes. Metab.*, 24, 2391-2399
11. McCrimmon, R.J. et al. (2022a): *Diabetes Ther.*, 13, 1203-1214
12. Perreault, L. et al. (2019): *Adv. Ther.*, 36, 265-277
13. Polonsky, W.H. et al. (2022): *Diabetes Obes. Metab.*, 24, 2364-2372
14. Rosenstock, J. et al. (2021): *Diabetes Care*, 44, 2361-2370
15. Shao, H. et al., (2022): *Diabetes Ther.*, 13, 1659-1670

Páčil sa Vám článok?

Stiahnuť článok