

Deintenzifikace na fixní směs inzulínu glarginu a lixisenatidu jako cesta k moderní antidiabetické terapii osob s diabetem mellitus 2. typu

MUDr. Milan Flekač, Ph.D.
III. interní klinika VFN a 1. LF UK, Praha

Souhrn

V současné době máme k dispozici tzv. fixní kombinační injekční léčbu (FRC), což znamená, že pacient aplikuje jedním aplikátorem agonistu receptoru pro GLP-1 (GLP-1 RA) i bazální inzulínový analog pouze jedenkrát denně. Řada pacientů na intenzifikované inzulínové terapii (IIT) nedosahuje cílových hodnot ukazatelů kompenzace diabetu při složitém inzulínovém režimu s řadou omezení v běžném životě. Článek prezentuje zkušenost z reálné klinické praxe u osob, které byly léčeny IIT a převedeny na moderní režim FRC, tedy tzv. deintenzifikaci. V tomto případě byla použita fixní směs glarginu 100 U/ml a GLP-1 RA lixisenatidu, tedy IGlarLixi. Jedná se o retrospektivní analýzu dat z ambulantních záznamů. Během 3 měsíců došlo k poklesu HbA_{1c} o 2,25 mmol/mol (95% CI: -3,83 až -0,67), $p < 0,05$, významně se také snížila celková denní dávka inzulínu o 7,8 IU/den (95% CI: -13,7 až -1,9), $p < 0,05$ a významně se zvýšil komfort pacientů snížením počtu aplikací za den i výskyt hypoglykemií. Deintenzifikace tak má potenciál u řady osob s diabetem mellitus 2. typu zlepšit kvalitu života a komfort oproti zavedeným složitým inzulínovým režimům.

Klíčová slova: deintenzifikace, fixní kombinační injekční léčba, IGlarLixi, reálná praxe

Summary

At present, the so-called fixedratio combination therapy (FRC) is available, which allows to apply a GLP-1 receptor agonist (GLP-1 RA) and a basal insulin analogue together using one injector once a day. Many patients treated with multiple dose insulin therapy (MDI) do not meet the targets in spite of following complex insulin regimen with a number of limitations in everyday life. This article presents the real-life evidence in people who were treated with MDI in history and transferred to the FRC regimen, thus underwent deintensification. Fixed mixture of glargine 100 U/ml and GLP-1 RA lixisenatide, IGlarLixi, was used. It is a retrospective analysis of data from medical records. Within 3 months there was a slight decrease in HbA_{1c} by 2.25 mmol/mol (95% CI: -3.83 to -0.67), $p < 0.05$, the total daily dose of insulin decreased by 7.8 IU/day (95% CI: -13.7 to -1.9), $p < 0.05$, and patient comfort was significantly increased by reducing the number of applications per day and the incidence of hypoglycaemia decreased. Deintensification has a potential to improve quality of life and comfort in many people with type 2 diabetes mellitus overtreated by complex insulin regimens.

Keywords : deintensification, fixedratio combination therapy, IGlarLixi, real life evidence

Úvod

Jedním ze základních cílů léčby osob s diabetem mellitus 2. typu (DM2) je vedle prodloužení života také udržení či zlepšení kvality života s diabetem. Léčba diabetu, zejména injekční, jistě do kvality života a pohodlí pacientů významným způsobem negativně zasahuje. Zejména se jedná o situaci, kdy je nutné s ohledem na dlouhodobě neuspokojivou kontrolu diabetu přistoupit k revizi antidiabetické léčby intenzifikací, zvláště zahájením intenzifikované inzulínové terapie (IIT) u osob dosud léčených kombinací

perorálních antidiabetik s maximálně jednou denní dávkou dlouhodobě působícího inzulínu. Ještě před několika lety byla iniciace IIT v této situaci jedinou možností.

Příchod agonistů receptoru pro GLP-1 (GLP-1 RA) do klinické praxe znamená významný přínos, mj. právě s ohledem na komplementární působení v kombinační léčbě s bazálním inzulínem. V současné době máme k dispozici nejen oddělené flexibilní podání obou antidiabetik, ale i tzv. fixní kombinační injekční léčbu (FRC), kdy si pacient aplikuje jedním aplikátorem GLP-1 RA i bazální inzulínový analog pouze jedenkrát denně. Právě přechod na FRC ve výše uvedené situaci selhávající léčby bazálním inzulínem a perorálními antidiabetiky je dnešní alternativou dřívější IIT.¹ Jak ukazují klinické studie, toto řešení představuje podobně účinný prostředek kontroly glykemie jako IIT, ale s významně vyšší bezpečností, tedy nižším výskytem hypoglykemie, jednoduchým školením pacienta edukátory, významným pohodlím (intenzifikace bez přidání vpichu) a minimálními nároky na selfmonitoring glykemií osobním glukometrem.² Řada pacientů na IIT nedosahuje cílových hodnot a kompenzace diabetu při složitém inzulínovém režimu s řadou omezení v běžném životě. Článek prezentuje zkušenost z reálné klinické praxe u osob, které byly léčeny IIT a byly převedeny na moderní režim FRC, tedy tzv. deintenzifikaci. V tomto případě byla použita fixní směs glarginu 100 U/ml a GLP-1 RA lixisenatidu, tedy IGLarLixi.³

Retrospektivní analýza

Jedná se o retrospektivní analýzu dat z ambulantních záznamů 30 osob s DM 2. typu (18 žen a 12 mužů), průměrného věku $68,5 \pm 10,8$ let, s dobou trvání diabetu $10,6 \pm 4,2$ let. Ostatní klinické charakteristiky jsou uvedeny v **tabulce 1**. Dvě osoby byly z důvodu dekompenzace diabetu během prvních 2 týdnů ze souboru vyřazeny a byl navrácen režim IIT (jejich data nebyla dále hodnocena).

Tabulka 1: Vývoj sledovaných parametrů od zahájení léčby IGLarLixi po 3 měsících

	Vstupní hodnota*	Kontrola po 3 měsících*	Rozdíl (95% CI)	p
HbA _{1c}	62,4 mmol/mol (5,5 %)	60,2 mmol/mol (7,4 %)	-2,25 (-3,83 až -0,67)	p < 0,05
Tělesná hmotnost	90,1 kg (13,9)	88,9 kg (14,1)	-1,18 (-2,69 až 0,35)	NS
BMI	31,5 kg/m ² (5,9)	31,1 kg/m ² (5,1)	-0,4 (-0,5 až 0,1)	NS
Potřeba inzulínu	0,47 IU/kg (0,06)	0,39 IU/kg (0,05)	-0,08 (-0,13 až -0,03)	p < 0,05
Celková dávka inzulínu	42,2 IU (8,0)	34,4 IU (7,4)	-7,8 (-13,7 až -1,9)	p < 0,05

*Hodnoty jsou uvedeny jako průměr a směrodatná odchylka.

43 % osob bylo před převedením na IGLarLixi léčeno režimem bazál-bolus s humánním inzulínem (alespoň prandiálním či bazálním), 32 % osob bylo léčeno režimem bazál-bolus výhradně analogy inzulínu a 25 % premixovanou směsí inzulínů (**obrázek 1**). 39 % osob bylo léčeno inzulínem v kombinaci s metforminem (medián celkové denní dávky metforminu byl 1 000 mg). Průměrný počet aplikací inzulínu za den byl před deintenzifikací 3,5 injekcí/den. V mezidobí probíhala vždy telefonická či e-mailová konzultace klinického stavu a glykemií po 14 dnech od zahájení léčby IGLarLixi.

Obrázek 1: Zastoupení inzulínových režimů před deintenzifikací



Převod na fixní směs glarinu a lixisenatidu probíhal ve všech případech ambulantní cestou, v den převodu byl vysazen krátkodobý inzulin před jídly, resp. ukončeno podávání premixované směsi inzulinů, a dle předchozí celkové dávky bazálního inzulinu byla zahájena léčba iniciální dávkou 20, resp. 30 dávkovacích jednotek IGLarLixi jedenkrát denně. Zavedená terapie metforminem byla ponechána ve stejné dávce.

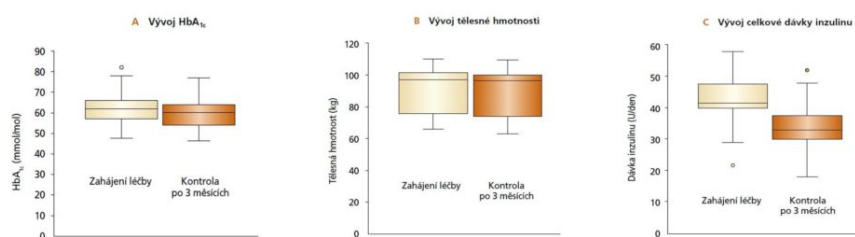
Pacienti obdrželi instrukce k titraci dávek. Titrace probíhala podle průměrné glykemie nalačno, jedenkrát týdně, vždy nejpozději za 2 týdny od převodu pacient kontaktoval lékaře telefonicky. Většina pacientů kontaktovala lékaře telefonicky jedenkrát týdně. Titrací schéma bylo upravováno individuálně, od 2 do 6 jednotek jedenkrát týdně. Pacienti byli instruováni o měření glukometrem, minimálně jedenkrát denně ráno nalačno a vždy při obtížích suspektních z hypoglykemie. Pacienti byli na začátku instruováni, že v případech výskytu příznaků dekompenzace diabetu či při vysokých glykemiích při selfmonitoringu (vyšší než předchozí) mají kontaktovat lékaře ke stanovení dalšího postupu.

Laboratorní a klinická kontrola od zahájení léčby IGLarLixi proběhla cca po 3 měsících. Během této kontroly byla mj. analyzována data z osobních glukometrů pacientů, jak je běžné v klinické praxi. Během ambulantní kontroly byl hodnocen glykovaný hemoglobin (HbA_{1c}), celková denní dávka inzulinu a tělesná hmotnost, byl sledován výskyt nežádoucích účinků, zejména gastrointestinálních, a výskyt hypoglykemií (těžkých i mírných – pod 3,0 mmol/l) na základě údajů ze selfmonitoringu.

Výsledky

Žádný z pacientů nepřerušil terapii z důvodu výskytu gastrointestinálních nežádoucích účinků či nespokojenosti s léčbou. Asi 21 % (6 osob) referovalo v úvodu mírný výskyt obtíží charakteru nauzey, která během dalšího sledování (asi po 4–6 týdnech) postupně vymizela. Pouze u dvou osob došlo v průběhu prvních 2 týdnů k významnému zvýšení glykemií, zejména postprandiálních, a byly proto převedeny zpět na IIT (data nebyla dále analyzována). Během 3 měsíců došlo ke statisticky významnému poklesu HbA_{1c} o -2,25 mmol/mol (95% CI: -3,83 až -0,67; $p < 0,05$) (**obrázek 2**). Tělesná hmotnost se snížila nesignifikantně o -1,18 kg (95% CI: -2,69 až -0,35; $p < 0,05$) a celková denní dávka inzulinu statisticky významně poklesla o -7,8 IU/den (95% CI: -13,7 až -1,9; $p < 0,05$). Sníže tím počtu aplikací za den (z 3,5/den na 1/den) se výrazně zvýšil komfort pacientů (**tabulka 1**).

Obrázek 2: Vývoj sledovaných parametrů od zahájení léčby IGLarLixi po 3 měsících



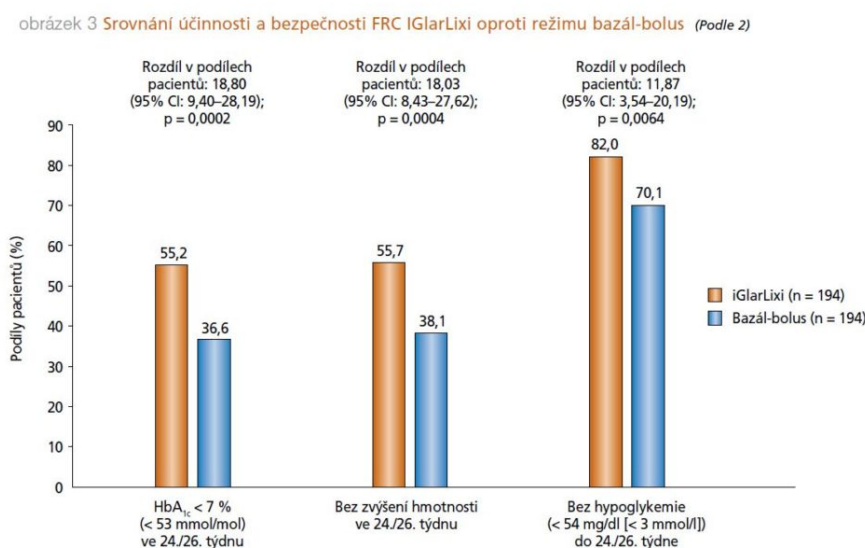
V průběhu 3 měsíců léčby nebyl dokumentován výskyt těžké hypoglykemie, pouze u 28,5% pacientů byla dokumentována alespoň 1 hypoglykemie pod 3,0 mmol/l. Výskyt hypoglykemií pod 3,0 mmol/l ve sledovaných 3 měsících byl u všech pacientů redukován v průměru o 45 ± 14 % oproti předchozím 3 měsícům terapie IIT (data byla získána analýzou záznamů glukometrů pacientů během 3 měsíců před zahájením a po zahájení léčby IGLarLixi).

Diskuse

Je zřejmé, že 93 % osob (28 z původních 30) indikovaných k deintenzifikaci na iGlarLixi ze změny profitovalo. Podle záznamů ze selfmonitoringu došlo k poklesu výskytu dokumentovaných hypoglykemií, zlepšení kvality života snížením počtu podkožních aplikací inzulínu při zachování či dokonce mírném zlepšení kontroly diabetu (dle HbA_{1c}) a mírném poklesu tělesné hmotnosti. Jedná se o data z reálné praxe, hodnocení výstupů je jistě zatíženo způsobem zpracování dat, jedná se o retrospektivní analýzu. Nicméně potvrzuje výsledky klinických studií srovnávajících IIT oproti kombinační injekční antidiabetické léčbě GLP-1 RA a bazálním inzulínem (**obrázek 3**). Tato moderní terapie by měla být v případě nutnosti intenzifikovat léčbu bazálním inzulínem preferována před přidáním prandiálního inzulínu, jak je uvedeno i ve společném algoritmu terapie pro DM 2. typu ADA (American Diabetes Association) a EASD (European Association for the Study of Diabetes) z roku 2019.⁴

Postupy deintenzifikace nejsou v doporučeních zatím jednoznačně zpracovány, ale byly prezentovány zkušenosti z reálné praxe, které jsou poměrně konzistentní s výstupy klinických hodnocení.⁵ Pro rozhodnutí, u jakých pacientů indikovat převod na FRC, nejsou k dispozici jednoznačné prediktory úspěchu, resp. selhání. Ze změny mohou pravděpodobně profitovat pacienti se zachovalou endogenní sekrecí inzulínu a s anamnézou hypoglykemií při IIT, dále pacienti, u nichž je zřejmé, že vynechávají aplikace prandiálního inzulínu, aplikují zcela neadekvátně (příliš nízká dávka bolusu, pozdní aplikace po jídle, časté zapomínání aplikace bolusu) nebo neprovádějí strukturovaný selfmonitoring glukometrem.

Obrázek 3: Srovnání účinnosti a bezpečnosti FRC iGlarLixi oproti režimu bazál-bolus (Podle 2)



C-peptid jako ukazatel endogenní sekrece inzulínu nebyl použit jako rozhodovací kritérium. Interpretace hodnot C-peptidu v případě zavedené léčby inzulínem je obtížná až nemožná, zejména v ambulantních podmínkách. V úvahu může být brána celková denní dávka inzulínu vypočtená na kilogram tělesné hmotnosti (v analyzovaném souboru byla na začátku v průměru 0,47 IU/kg tělesné hmotnosti). Obecně se uvádí, že nižší potřeba inzulínu znamená dávku pod 0,6 IU/kg tělesné hmotnosti. U takových pacientů lze většinou předpokládat zachovalou endogenní sekreci inzulínu.

V úvodní fázi převodu je možno alternativně k okamžitému ukončení léčby prandiálním inzulínem vysazovat bolusy postupně (např. redukovat na 50 % původní dávky a ponechat přechodně cca 1 týden v

kombinaci s FRC a poté vysadit úplně). Vhodné je iniciální časté měření glukometrem (úvodní 2 týdny) a nutnost časné (telefonické či e-mailové) konzultace profilů glykemií (za 2 až 3 týdny od zahájení léčby). V dalším období při dosažení podobné či jen mírně horší kontroly glykemií je možno redukovat frekvenci selfmonitoringu glykemií. Titrace by měla být nastavena individuálně, většinou jedenkrát týdně k cílové glykemii nalačno (obdobně jako při léčbě bazálním inzulinem samotným). Při konečné celkové dávce do 40 jednotek za den lze u IGlarLixi využít výhody aplikátoru s vyšší koncentrací GLP-1 RA (kde je fixní poměr 2 : 1, tzn. žlutý aplikátor s větším množstvím lixisenatidu oproti fixnímu poměru 3 : 1 v zeleném, kde je lixisenatidu méně) ve snaze o co nejvyšší dávku GLP-1 RA při co nejnižší dávce inzulinu.

Závěr

Kombinace GLP-1 RA lixisenatidu a bazálního inzulinového analoga glarginu v kombinační směsi je jistě přínosem pro klinickou praxi nejenom jako intenzifikace léčby bazálním inzulinem, ale má potenciál u řady osob s DM 2. typu zlepšit kvalitu života a komfort oproti zavedeným složitým inzulinovým režimům při zachování stejné, či dosažení dokonce lepší úrovně kompenzace diabetu.

Literatura

1. Haluzík M, Flekač M, Lengyel C, et al. Expert opinion on the therapeutic use of the fixed-ratio combination of insulin glargine 100 U/mL and lixisenatide: a central/eastern european perspective. *Diabetes Ther* 2020;11(4):1029–43.
2. Tabák AG, Anderson J, Aschner P, et al. Efficacy and safety of iGlarLixi, fixed-ratio combination of insulin glargine and lixisenatide, compared with basal-bolus regimen in patients with type 2 diabetes: propensity score matched analysis. *Diabetes Ther* 2020;11(1):305–18.
3. Suliqua – Souhrn informací o přípravku, 2020.
4. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 Update to: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2020;43(2): 487–93.
5. Harreiter J, KosíTrebotic L, Lukas A, et al. Switch to combined GLP1 receptor agonist lixisenatide with basal insulin glargine in poorly controlled T2DM patients with premixed insulin therapy: a clinical observation and pilot study in nine patients. *Diabetes Ther* 2017;8(3):683–92.

Uvedený článok bol prevzatý a uverejnený so súhlasom autora a odbornej redakcie Farmakoterapie: Flekač M. Deintenzifikace na fixní směs inzulinu glargin a lixisenatidu jako cesta k moderní antidiabetické terapii osob s diabetes mellitus 2. typu. Farmakoterapie 2020;16(4):552–556.