

Fixní kombinace iGlarLixi a její použití v širokém spektru pacientů s diabetes mellitus 2. typu

MUDr. Alena Adamíková, Ph.D.
Diabetologické centrum Zlín

Souhrn: Fixní kombinace (iGlarLixi) bazálního inzulínu glargin 100 U/ml a glukagon-like peptid-1 receptorového agonisty (GLP-1 RA) lixisenatidu je přínosným postupem při intenzifikaci léčby pacientů s diabetes mellitus 2. typu (DM2T), kteří při stávající terapii nedosahují individuálních cílových hodnot kompenzace. Subanalýza studie LixiLan-L prokázala, že léčba iGlarLixi byla spojena se snížením HbA_{1c} a poklesem hmotnosti oproti inzulínu glargin bez ohledu na trvání DM, největší rozdíly byly ve skupině s nejdelším trváním onemocnění, kde byl zaznamenán významně nižší výskyt hypoglykemií. *Post hoc* analýza studií LixiLan-O (pacienti špatně kompenzováni na PAD) a LixiLan-L (špatně kompenzováni na bazálním inzulínu) dokumentovala, že fixní kombinace iGlarLixi vedla u více pacientů k požadované kompenzaci než samotný inzulín glargin. Při nepřímém porovnání simultánního podávání kombinací léčby (studie LixiLan-O) oproti sekvenčnímu podávání inzulínu glargin a pak lixisenatidu (GetGoal Duo-1) byly dosaženy větší efektivita stran kompenzace, větší redukce hmotnosti a lepší snášenlivost. Fixní kombinace inzulínu a GLP-1 RA patří k jednoduché, snadno titrovatelné léčbě zvláště ve srovnání s intenzifikovaným inzulínovým režimem. Zlepšuje se adherence pacientů k léčbě. Poskytuje možnosti lepší kompenzace i obtížně léčitelným pacientům s dlouhotrvajícím DM.

Klíčová slova: fixní kombinace glarginu a lixisenatidu, délka trvání diabetu, bazální inzulín, hypoglykemie, hmotnost, cílové hodnoty kompenzace

Neodkladné dosažení individuálních cílových hodnot kompenzace DM pacienta je zásadním postupem v léčbě DM, jenž má významný potenciál snížit riziko vzniku pozdních komplikací. Současný algoritmus intenzifikace k injekční léčbě vychází ze stavu neuspokojivé kontroly DM při dvoj- nebo trojkombinaci antidiabetické terapie a HbA_{1c} je > 86 mmol/mol nebo > 23 mmol/mol nad individuální cílovou hodnotou.¹ Následuje rozhodnutí o injekční terapii buď GLP-1 RA s bazálním inzulínem, nebo o režimu prandiální inzulín / bazální inzulín. V algoritmu má v injekční terapii přednost GLP-1 RA před inzulínem, což může být ovlivněno preferencemi pacienta, potřebou snížení HbA_{1c} a hmotnosti nebo frekvencí injekcí. Jestliže je přítomno kardiovaskulární (KV) onemocnění, pak GLP-1 RA mají průkaz KV benefitu. Následuje vždy titrace k cílovým hodnotám. Definitivním injekčním režimem po selhání předchozích postupů je kompletní režim bazál/bolus. Při kombinaci GLP-1 RA a bazálního inzulínu jsou s výhodou využívány titrovatelné fixní kombinace obou antidiabetik, fixní kombinace glarginu a lixisenatidu (iGlarLixi) nebo degludeku a liraglutidu (iDegLira), které algoritmus rovněž uvádí. Délka trvání diagnózy DM může účinnost terapie ovlivňovat.

Vliv trvání délky diabetes mellitus 2. typu na odpověď na léčbu fixní kombinací iGlarLixi

Subanalýza² studie LixiLan-L³ rozdělila soubor 735 pacientů léčených buď iGlarLixi, nebo glarginem na čtyři kvartily podle délky trvání DM. Vstupní hodnoty HbA_{1c} a BMI byly ve skupinách srovnatelné. Pacienti byli sledováni 30 týdnů. Léčba iGlarLixi byla spojena s větším snížením HbA_{1c} a poklesem hmotnosti oproti léčbě jen glarginem. Největší rozdíly byly ve skupině s nejdelším trváním DM (> 15,7 roku). Ve skupině s trváním DM ≤ 7,3 roku byl pokles o 0,48 ± 0,12 (p < 0,0001), ve skupině s trváním DM > 7,3-10,7 roku pokles o 0,47 ± 0,13 (p = 0,0002), ve skupině > 10,7 až 15,7 roku pokles o 0,49 ± 0,12 (p < 0,0001) a ve skupině nad 15,7 roku pokles HbA_{1c} o 0,62 ± 0,13 (p < 0,0001). Průměrná hmotnost se snížila ve všech skupinách léčených fixní kombinací, naopak se zvýšila ve skupinách jen s inzulínem glargin.

Největší průměrná změna hmotnosti byla ve kvartilu s trváním diabetu > 10,7 až 15,7 roku: $-2,04 \pm 0,49$ kg ($p < 0,0001$). U pacientů s trváním DM > 7,3 až 10,7 a > 15,7 roku při terapii iGlarLixi byl významně nižší výskyt hypoglykemií než ve skupině léčené jen inzulinem glargin ($p < 0,0001$). Léčba iGlarLixi byla oproti terapii samotným bazálním inzulinem glargin spojena se snížením HbA_{1c} a poklesem hmotnosti bez ohledu na délku trvání DM. Největší rozdíly byly ve skupině s nejdelším trváním DM. Dále výsledky naznačují, že fixní kombinace glarginu a lixisenatidu může snížit zvýšené riziko hypoglykemií při léčbě DM pacientů s dlouhotrvajícím DM, kteří jsou vždy obtížněji kompenzovatelní.⁴

Komplementární efekty fixní kombinace glarginu a lixisenatidu na reziduální hyperglykémii

Reziduální hyperglykémie může být příčinou neuspokojivé hodnoty HbA_{1c}, přestože glykémie nalačno je již v cílovém rozmezí < 7,8 mmol/l. Komplementární efekt inzulínu a prandiálního GLP-1 RA ve fixním preparátu ovlivňuje jak glykémii nalačno, tak postprandiálně, a tím i hodnotu HbA_{1c} s příznivým efektem na hmotnost. K průkazu byly použity výsledky post hoc analýzy studie LixiLan-L.⁵ Do analýzy byli zahrnuti pacienti s HbA_{1c} ≥ 7 % a glykemií nalačno < 7,8 mmol/l. Fixní kombinace iGlarLixi statisticky signifikantně snížila počet pacientů s reziduální hyperglykemií v porovnání s pokračováním titrace samotného inzulínu glargin ($p < 0,0001$). Rozdíl byl pozorován již od 8. týdne do konce sledování. Příznivý byl i vliv na zlepšení PPG (2 hodiny po jídle) a na hmotnost.

Porovnání režimu fixní kombinace glarginu a lixisenatidu a režimu bazál/bolus

Terapie bazálním inzulinem patří k nejjednoduššímu inzulinovému režimu vzhledem k jedné dávce a snadné titraci dle glykémie nalačno. Řada pacientů však nedosáhne požadovaných cílů kompenzace a potřebuje další intenzifikaci terapie. Dosud nejběžnějším postupem bylo postupné přidávání prandiálního inzulínu v režimu bazál/bolus nebo bazál plus. Režim bazál/bolus je sice velmi účinný z hlediska kompenzace, ale znamená aplikaci několika injekcí, složitější selfmonitoring a úpravy čtyř dávek inzulínu, vyšší riziko hypoglykemií i zvýšení hmotnosti. Využití intenzifikace přidáním GLP-1 RA snižuje řadu NÚ.

Studie⁶ porovnávala účinnost a bezpečnost terapie fixní kombinací iGlarLixi s režimem bazál/bolus u pacientů, kteří nebyli dostatečně kontrolováni bazálním inzulinem. Analýza využívající Propensity Score Matching k dosažení srovnatelné populace ze studií LixiLan-L a GetGoal Duo-2 vyhodnocovala změnu HbA_{1c}, hmotnosti, výskyt hypoglykemií a kombinovaného parametru HbA_{1c} < 7 % bez přírůstků hmotnosti a hypoglykemií $\leq 3,0$ mmol/l. Léčba pomocí iGlarLixi vedla k většímu snížení HbA_{1c} než terapie režimem bazál/bolus (0,28 %; 95% CI: 0,13–0,43; $p = 0,0002$). Při terapii iGlarLixi se snížila hmotnost, ve skupině s režimem bazál/bolus se hmotnost zvýšila. Rozdíl mezi skupinami byl 1,32 kg (95% CI: 0,72–1,91; $p < 0,0001$). Výskyt hypoglykemických příhod $\leq 3,9$ mmol/l a < 3,0 mmol/l byl významně nižší s iGlarLixi než s režimem bazál/bolus ($p < 0,0001$). Ve skupině s iGlarLixi byl také vyšší počet pacientů, kteří dosáhli individuálních i kompozitních cílů. U pacientů s DM2T nedostatečně kompenzovaným bazálním inzulinem může být intenzifikace fixní kombinací iGlarLixi účinnější, bezpečnější a komfortnější než převedení na režim bazál/bolus.

Porovnání fixní kombinace glarginu a lixisenatidu, režimu bazál/bolus a terapie premixovaným inzulinem

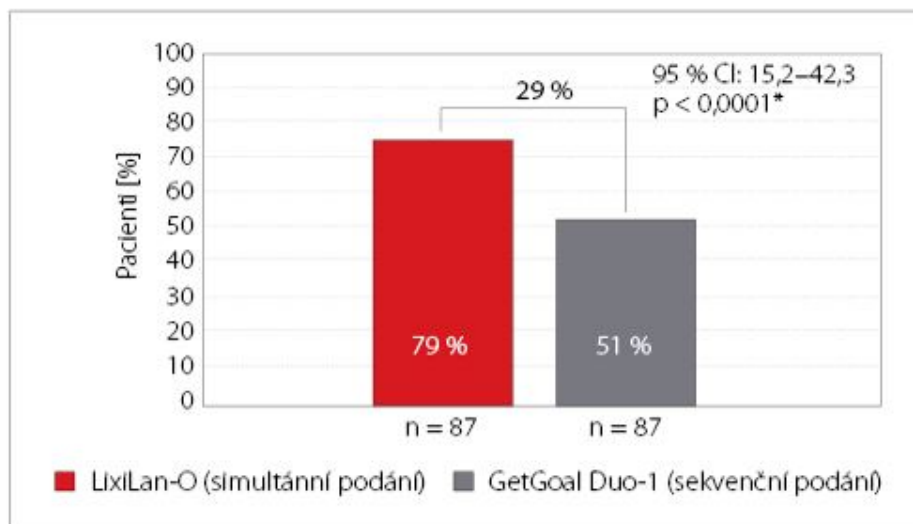
Bayesianská síťová metaanalýza⁷ s využitím databází byla provedena za účelem porovnání intenzifikace pomocí iGlarLixi, režimem bazál/bolus nebo premixovanými inzuliny u pacientů špatně kontrolovaných bazálním inzulinem. Opět se zaměřovala na bezpečnost a účinnost. Co se týče procenta pacientů dosahujících cílových hodnot < 7 % HbA_{1c}, byly nálezy srovnatelné. Avšak rozdíl se prokázal v hmotnosti. Relativní průměrný rozdíl v tělesné hmotnosti byl pro bazál/bolus 2,1 kg (95% CI: 0,46–3,9), s bazálním inzulinem 1,4 kg (95% CI: -0,075 až 2,9) a s premixem 2,5 kg (95% CI: 0,72–4,4), fixní kombinace glarginu a lixisenatidu hmotnost snižovala, a to v porovnání s režimem bazál/bolus a premixovanými inzuliny statisticky významně. Intenzifikace fixní kombinací iGlarLixi umožnila oproti premixovanému inzulinu srovnatelnou kontrolu HbA_{1c} bez rizika nárůstu hmotnosti.

Porovnání simultánního podání kombinační léčby iGlarLixi (studie LixiLan-O) a sekvenčního podávání inzulínu glargin a pak lixisenatidu (studie GetGoal Duo-1) u pacienta krátkodobě léčeného bazálním inzulínem

V nepřímém srovnání⁸ s využitím Propensity Score Matching byl porovnáván režim simultánního podání iGlarLixi (n = 469, studie LixiLan-O⁹ u špatně kompenzovaných pacientů na PAD) a režim sekvenčního podání, tj. s úvodní léčbou glarginem po dobu 12 týdnů a pak následným podáním lixisenatidu, pokud léčba nebyla dostatečná (n = 223, studie GetGoal Duo-1).¹⁰

Obrázek 1: Neprímé porovnání simultánního a sekvenčního podávání inzulínu glargin a lixisenatidu.

Podíl pacientů dosahujících cíle pro HbA_{1c} pod 53 mmol/mol (7%). Upraveno podle⁸



Hodnoceno bylo 87 párů srovnatelných pacientů. Porovnávaly se změny HbA_{1c}, glykemie nalačno a postprandiálně, hmotnosti, hypoglykemií, dávky inzulínu i NÚ ze strany GIT. 79 % pacientů ve skupině se simultánním podáním iGlarLixi oproti 51 % ve skupině se sekvenčním podáním dosáhlo HbA_{1c} < 7 % (53 mmol/mol); 95% CI: 15,2–42,3; p < 0,0001. Signifikantně se s iGlarLixi snížila glykemie nalačno o 1,5 mmol/l vs. 0,9 mmol/l (95% CI: -1,1 až -0,2; p = 0,0094) a hmotnost o -1,2 kg oproti +0,1 kg (p = 0,0102). Dále také simultánní podávání bylo spojeno s nižším počtem hypoglykemií (20,7 vs. 25,3 %), menším výskytem NÚ ze strany GIT vzhledem k postupné titraci a menší dávkou inzulínu (30 vs. 56 U; p < 0,0001). Tato studie naznačila, že u pacientů původně špatně kompenzovaných PAD, jimž je nově nasazován inzulín, je simultánní léčba titrovatelnou fixní kombinací bazálního inzulínu a GLP-1 RA (zde iGlarLixi) efektivnější a s lepší snášenlivostí ze strany GIT než postupné (sekvenční) přidání inzulínu a pak GLP-1 RA.

Porovnání simultánního podání kombinační léčby iGlarLixi (studie LixiLan-L) a sekvenčního podávání inzulínu glargin a pak lixisenatidu (studie GetGoal Duo-2) u pacientů dlouhodobě špatně kompenzovaných na bazálním inzulínu

Do analýzy opět s využitím Propensity Score Matching bylo zahrnuto 241 porovnatelných párů pacientů ze studie LixiLan-L a GetGoal Duo-2 dlouhodobě špatně kompenzovaných na bazálním inzulínu glargin U-100. Porovnávalo se simultánní podání přímo fixní kombinace iGlarLixi se sekvenčním podáním lixisenatidu k bazálnímu inzulínu, pokud nebylo dosaženo kompenzace jen bazálním inzulínem. 62 vs. 33 % pacientů dosáhlo HbA_{1c} < 7 % (95% CI: 20,2–37,3; p < 0,0001). Rovněž s iGlarLixi bylo dosaženo větší redukce glykemie nalačno, postprandiálně a tělesné hmotnosti. Dále byl pozorován srovnatelný výskyt hypoglykemií při nižší dávce inzulínu a méně NÚ ze strany GIT.¹¹

Závěr

Léčba fixním preparátem glarginu a lixisenatidu byla ve studiích přínosná i pro obtížně léčitelné pacienty s dlouhotrvajícím DM, byla přínosná po selhání léčby perorálními antidiabetiky i po selhání léčby bazálním inzulinem. Oproti režimu bazál/bolus byla spojena s velmi dobrou účinností, menším výskytem hypoglykemií a bez přírůstku hmotnosti, bez nutnosti aplikace několika injekcí se složitým selfmonitoringem. Obdobně oproti terapii premixovaným inzulinem léčba fixní kombinací prokázala srovnatelnou účinnost bez nežádoucího zvyšování hmotnosti. Simultánní podání fixního preparátu inzulínu s GLP-1 RA s jednoduchou postupnou titrací dle glykémie nalačno vykazovalo efektivitu na kompenzaci bez zvýšení hmotnosti, s nižším rizikem hypoglykemií i lepší snášenlivostí v oblasti GIT než podávání sekvenční, nejprve inzulínu, pak přidání GLP-1 RA. Prandiální GLP-1 RA, který je obsažen ve fixní kombinaci iGlarLixi výrazně zpomaluje evakuaci žaludku, a snižuje tak postprandiální glykémii, která rovněž ovlivňuje hodnotu HbA_{1c}. Celkové zjednodušení léčby s pozitivními efekty vždy zlepšuje adherenci a compliance pacienta.

Literatura :

- 1 Davies, M. J. – D'Alessio, D. A. – Fradkin, J., et al.: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and European Association for study of diabetes (EASD). Diabetes Care, 2018. Dostupné z: <https://doi.org/10.2337/dci18-0033>, vyhledáno 27. 2. 2019.
- 2 Blonde, L. – Berard, L. – Saremi, A., et al.: Impact of type 2 diabetes (T2D) duration on response to iGlarLixi vs iGlar: a subanalysis of LixiLan-L. EASD, 1.-5. 10. 2018, Berlín, P787.
- 3 Aroda, V. R. – Rosenstock, J. – Wysham, C., et al.: Efficacy and safety of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin and metformin: the LixiLan-L randomized trial. Diabetes Care, 2016, 39, s. 1972–1080.
- 4 Wysham, C. – Bonadonna, R. C. – Aroda, V. R., et al.: Consistent findings in glycaemic control, body weight and hypoglycaemia with iGlarLixi (insulin glargine/lixisenatide titratable fixed-ratio combination) vs insulin glargine across baseline HbA_{1c}, BMI and diabetes duration categories in the LixiLan-L trial. Diabetes Obes Metab, 2017, 19, s. 1408–1415.
- 5 Giorgino, F. – Retnakaran, R. – Vidal, J.: iGlarLixi effectively reduces residual hyperglycemia in patients with type 2 diabetes on basal insulin: a post hoc analysis from the LixiLan-L study. ADA, 22.-26. 6. 2018, Orlando, Florida, 1095-P.
- 6 Meier, J. – Anderson, J. – Wysham, C., et al.: Propensity-score matched patient-level comparison of iGlarLixi and basal-bolus regimen in patients with type 2 diabetes. EASD, 1.-5. 10. 2018, Berlín, P786.
- 7 Sayre, T. – Shah, R. – Thomas, J., et al.: Network meta-analysis of iGlarLixi, a fixed-ratio combination GLP-1 RA and basal insulin, versus insulin premix. IDF, 4.-8. 12. 2017, Abú Dhabí UAE, P-0534.
- 8 Rosenstock, J. – Handelsman, Y. – Vidal, J., et al.: Propensity score-matched comparative analyses of simultaneously administered fixed-ratio iGlarLixi (LixiLan) vs sequential administration of insulin glargine and lixisenatide in uncontrolled type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab, 2018, 20, s. 2821–2829.
- 9 Rosenstock, J. – Arranz, C. – Grunberg, G., et al.: Benefits of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide versus insulin glargine and lixisenatide monocomponents in type 2 diabetes inadequately controlled on oral agents: the LixiLan-O randomized trial. Diabetes Care, 2016, 39, s. 2026–2035.

10 Riddle, M. C. – Forst, T. – Aronson, R., et al.: Adding once-daily lixisenatide for type 2 diabetes inadequately controlled with newly initiated and continuously titrated basal insulin glargine: a 24-week, randomized, placebo-controlled study. (DetGoal-Duo 1). Diabetes Care, 2013, 36, s. 2497–2503.

11 Meier, J. – Vidal, J. – Liu, M., et al.: Titratable fixed-ratio vs sequential combination of insulin glargine and lixisenatide in type 2 diabetes uncontrolled on basal insulin. Diabetologia, 2017, 60, suppl. 1, s. 372, P-808.

Článok bol prevzatý so súhlasom autora a redakcie z časopisu ACTA MEDICINAE 3/2019 – Diabetologie.