IGlarLixi predstavuje v porovnaní s bifázickým inzulínom lepšiu voľbu pri intenzifikácii liečby bazálnym inzulínom

GlarLixi represents a better choice compared to biphasic insulin when intensifying basal insulin therapy

Doc. MUDr. Emil Martinka, PhD.
Národný endokrinologický a diabetologický ústav, n. o., Ľubochňa

Abstrakt

Intenzifikácia liečby bazálnym inzulínom prechodom na bifázický inzulín je síce efektívny spôsob liečby, ale na úkor nárastu hmotnosti a zvýšeného rizika hypoglykémií. Naviac, cieľové hodnoty glykemickej kontroly sa pri bifázickom inzulíne dosahujú len u limitovanej časti pacientov. V súčasnej dobe je preferovaným spôsobom intenzifikácie prechod na fixnú kombináciu bazálneho inzulínu a agonistu GLP1receptorov ako je napríklad kombinácia inzulínu glargín a agonistu GLP1receptorov lixisenatidu (IGlarLixi). Doterajšie porovnania liečby bifázickým inzulínom s liečbou fixnou kombináciou IGlarLixi sa opierali iba o nepriame porovnania, ktoré ukázali, že IGlarLixi sa združuje s lepšou účinnosťou a bezpečnostným profilom v porovnaní s režimom s bifázickým inzulínom, a to s vyššou redukciou HbA_{1c}, nižším rizikom hypoglykémií a nižším prírastkom na telesnej hmotnosti a tiež, že IGlarLixi ponúka jednoduchší liečebný režim s aplikáciou 1krát denne bez nutnosti intenzívneho selfmonitoringu, čím prispieva aj k zlepšeniu kvality života a adherencie k liečbe. Nedávno boli prezentované aj výsledky prvej „headtohead“ RCTštúdie SOLIMIX porovnávajúcej titrovateľnú fixnú kombináciu IGlarLixi s bifázickým inzulínom BIAsp 30. Aj tu výsledky preukázali lepšiu účinnosť aj bezpečnosť pri jednoduchšom liečebnom režime v porovnaní s bifázickým inzulínom. IGlarLixi preukázal noninferioritu oproti BIAsp 30 v zmene HbA_{1c} a následné hierarchické testovanie preukázalo superioritu IGlarLixi v redukcii HbA_{1c} oproti BIAsp 30. IGlarLixi preukázal tiež superioritu oproti BIAsp 30 v zmene telesnej hmotnosti. V priebehu liečby bol v skupine s IGlarLixi oproti skupine s BIAsp 30 preukázaný nižší výskyt hypoglykémií ako aj nižší počet hypoglykémií. A súčasne, dosiahnutie cieľa pre HbA_{1c} bez prírastku telesnej hmotnosti a bez hypoglykémií bolo významne častejšie pri IGlarLixi oproti BIAsp 30. Výsledky štúdií tak jasne dokazujú medicínske výhody a zdôvodňujú preferenciu fixnej kombinácie, ako je napríklad IGlarLixi oproti režimu s bifázickým inzulínom pri intenzifikácii nedostatočnej kompenzácie diabetu pri liečbe bazálnym inzulínom.

Klúčové slová: bazálny inzulín – bifázický inzulín – IGlarLixi – intenzifikácia



Abstract

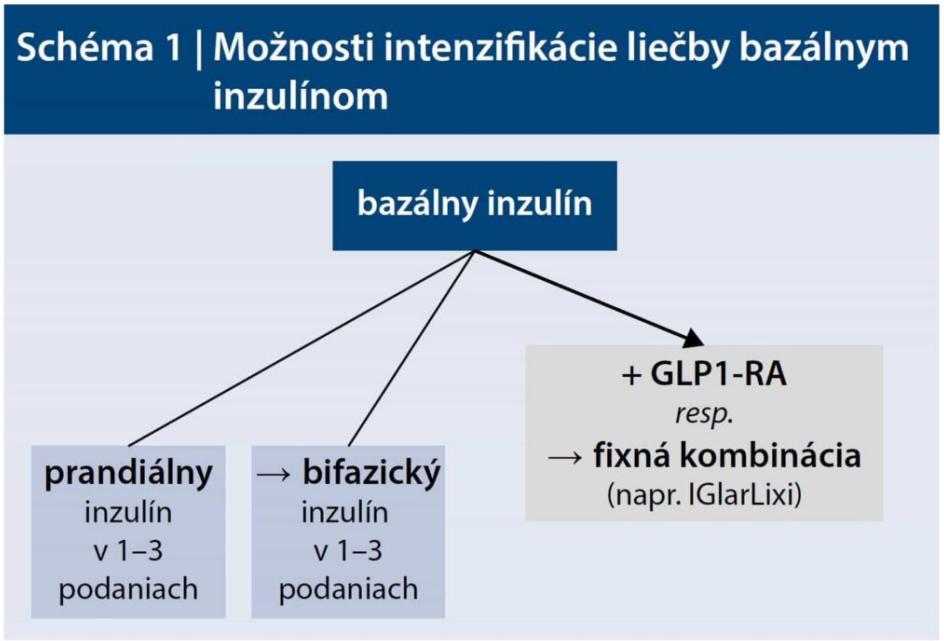
Intensification of basal insulin treatment by switching to biphasic insulin is an effective treatment, but at the expense of weight gain and an increased risk of hypoglycemia. In addition, glycemic control targets with biphasic insulin are only achieved in a limited proportion of patients. Currently, the preferred method of intensification is to switch to a fixed combination of basal insulin and a GLP1 receptor agonist such as the combination of insulin glargin and the GLP1 receptor agonist lixisenatide (IGlarLixi). Previous comparisons of biphasic insulin versus IGlarLixi fixed combination treatment have relied only on indirect comparisons that have shown that IGlarLixi associates with better efficacy and safety profile compared to the biphasic insulin regimen, with higher HbA_{1c} reduction, lower risk of hypoglycemia and weight gain, and that IGlarLixi offers a simpler oncedaily treatment regimen without the need for intensive selfmonitoring, thus contributing to improved quality of life and adherence to treatment. Recently, the results of the first

“headtohead” RCT study SOLIMIX comparing the titratable fixed combination IGlarLixi with biphasic insulin BIAsp 30 were also presented. The results of SOLIMIX showed better efficacy and safety of IGlarLixi compared to biphasic insulin. IGlarLixi demonstrated noninferiority over BIAsp 30 in HbA_{1c} change and subsequent hierarchical testing demonstrated superiority of IGlarLixi in reducing HbA_{1c} over BIAsp 30. IGlarLixi also demonstrated superiority over BIAsp 30 in weight change. During treatment, a lower incidence of hypoglycemia as well as a lower number of hypoglycemia was observed in the IGlarLixi group compared to the BIAsp 30 group. At the same time, achieving the goal for HbA_{1c} without weight gain and without hypoglycemia was significantly more common with IGlarLixi than with BIAsp 30. The results of the studies so clearly demonstrate medical benefits and justify a preference for a fixed combination basal insulin treatment.

Key words: basal insulin – biphasic insulin – IGlarLixi – intensification

Úvod

Intenzifikáciu liečby bazálnym inzulínom je v klinickej praxi možné realizovať viacerými spôsobmi, pričom ich konkrétny výber závisí od viacerých faktorov. K pôvodným možnostiam pridania prandiálneho inzulínu v 1 (tzv. režim bazálplus) až 3 podaniach (intenzifikovaný režim podávania inzulínu) a prechodu na bifázický inzulín v 1 až 3 podaniach, pribudla v posledných rokoch aj možnosť pridania agonistu GLP1-receptorov (GLP1RA) vo voľnej alebo fixnej kombinácii s bazálnym inzulínom, pričom fixná kombinácia je hradená z prostriedkov zdravotného poistenia. Naviac tento spôsob intenzifikácie je preferovanou voľbou aj podľa referenčných odporúčaní ADA a ESAD[1] ako aj SDiA/SDS[2] a stáva sa čoraz viac aj preferovaným prístupom v bežnej klinickej praxi, obľúbeným medzi lekármi aj pacientmi. Intenzifikácia liečby bazálnym inzulínom prechodom na fixnú kombináciu bazálneho inzulínu a GLP1RA má totiž celý rad medicínskych ako aj praktických výhod pre pacienta, ktoré sme podrobnejšie uviedli už v predošlých prácach[3] a podporujú ho aj výsledky mnohých klinických štúdií.



Intenzifikácia liečby bazálnym inzulínom pridaním 1–3 bolusov prandiálneho inzulínu alebo prechod na 1–3 podania bifázického inzulínu je u pacientov s diabetes mellitus (DM2T) veľakrát predčasná, vo viacerých fyziologických aspektoch otázna a pre pacienta náročná voľba s potenciálom viacerých nežiadúcich prejavov, ako sú hypoglykémia alebo prírastok na telesnej hmotnosti. Väčšina pacientov liečených intenzívnym inzulínovým režimom (Intensive Insulin Therapy – IIT) má totiž zachovanú vlastnú sekréciu

inzulínu.[4] V jednom z našich pozorovaní, v ktorom boli vyhodnocované hladiny Cpeptidu u všetkých (> 1 000) hospitalizovaných pacientov s DM2T, tak ako boli prijatí na hospitalizáciu počas približne 12 mesiacov, sa ukázalo, že priemerná hodnota Cpeptidu u pacientov bez liečby inzulínom, resp. na liečbe bazálnym inzulínom, resp. na liečbe bifázickým inzulínom, resp. na intenzifikovanom režime podávania bazálneho a prandiálneho inzulínu sa pohybuje rozmedzí 0,60 ± 0,3, resp. 0,61 ± 0,28 nmol/l, resp. 0,5 ± 0,41 nmol/l, resp. 0,48 ± 0,39 nmol/l, čo sú normálne hodnoty. Okrem toho pri depotnom subkutánnom podávaní inzulínu sa inzulín do organizmu dostáva nefyziologickou cestou, lebo namiesto poradia pečeň → periféria je toto poradie zmenené za periféria → pečeň, čo má viaceré patofyziologické dôsledky. Liečbou indukovaná hyperinzulinémia a nefyziologická hyperinzulinemická normoglykémia/hypoglykémia sú ďalším faktorom, ktoré majú vplyv na retenciu Na+ a vody, indukciu inzulínovej rezistencie, makrovaskulárnu/mikrovaskulárnu hemodynamiku, reguláciu expresie viacerých génov alebo rozvoj komplikácií. Otázny je aj kardiovaskulárny (KV) dôsledok veľmi vysokých dávok inzulínu.[5] Napokon z praxe je tiež známe, že liečba od určitého momentu aj napriek zvyšovaniu dávok stráca efektivitu.

Z hľadiska pacienta sú dôležitými argumentmi tiež náročnejšia/horšia adherencia k liečbe a vplyv na kvalitu života. Liečba fixnou kombináciou bazálneho inzulínu a GLP1RA, ako je napríklad kombinácia inzulínu glargín a GLP1RA lixisenatidu (IGlarLixi) znamená pre pacienta menej injekčných podaní (len 1krát denne), nižšiu frekvenciu selfmonitoringu, voľnejší čas aplikácie lieku, menej striktné prepočítavanie obsahu sacharidov v potrave a časového režimu jedál, menej nárokov na riešenie fyzickej aktivity, menšie riziko vynechania a omylov, nižšie dávky inzulínu aj GLP1RA oproti samostatným podaniam, menej stresujúcu liečbu a tiež nižšie riziko hypoglykémie a prírastku na telesnej hmotnosti a potenciálny priaznivý srdcovocievny účinok a účinok na obličky. Ďalšie výhody sú uvedené v tab.

Tab | Liečba kombináciou GLP1-RA s bazálnym inzulínom umožňuje riešenie viacerých nedostatkov intenzifikovanej liečby inzulínom

znižuje potrebu exogénneho inzulínu	menej injekčných podaní (1-krát denne)
znižuje potrebu GLP1-RA	nižšia frekvencia selfmonitoringu
znižuje prírastok na telesnej hmotnosti	voľnejší čas aplikácie lieku
znižuje výskyt hypoglykémií	menej striktné prepočítavanie obsahu sacharidov v potrave a časového režimu jedál
priaznivý efekt na KV-rizikové faktory a na obličky	menej nárokov na riešenie fyzickej aktivity
	menšie riziko vynechania a omylov
	nižšie dávky inzulínu aj GLP1-RA oproti samostatným podaniam
	menej stresujúca liečba
	nižšie riziko hypoglykémie a prírastku na hmotnosti
	menšie nároky na pacienta, ľahšia spolupráca, lepší adherencia k liečbe

Intenzifikácia liečby bazálnym inzulínom prechodom na fixnú titrovateľnú kombináciu bazálneho inzulínu a GLP1-RA v porovnaní s bifázickým inzulínom – účinnosť a bezpečnosť

Intenzifikácia liečby bazálnym inzulínom prechodom na bifázický inzulín je síce efektívny spôsob liečby, ale na úkor nárastu telesnej hmotnosti a zvýšeného rizika hypoglykémií. V RCTštúdiách (Randomized Controlled Trials) u pacientov s DM2T s nedostatočnou kompenzáciou liečených bazálnym inzulínom bola po zmene liečby na bifázické inzulíny dosiahnutá signifikantná redukcia HbA_{1c} o 0,8–1,9 %,[6–12] avšak s prírastkom hmotnosti o + 0,8–5,4 kg v zrovnaní s prírastkom + 0,1–3,5 kg pri liečbe bazálnym inzulínom, a bolo pozorované vyššie riziko hypoglykémie 3,4–8,2 príhod na pacient/rok v porovnaní s bazálnym inzulínom s výskytom 0,7–5,4 príhody na pacienta/rok. Naviac cieľové hodnoty glykemickej kontroly sa pri liečbe bifázickým inzulínom dosahujú len u limitovanej časti pacientov. Nedostatočnú glykemickú kontrolu u pacientov s DM2T liečených bifázickým inzulínom referujú viaceré štúdie zo zahraničia, napr. databázová štúdia UK THIN (The Health Improvement Network), v ktorej pravdepodobnosť dosiahnutia glykemickej kompenzácie HbA_{1c} < 7,5 % podľa štandardu DCCT po prechode na bifázický inzulín predstavovala len < 20 %.[13] Podobne iná databázová štúdia – The International Diabetes Management Practice Study (IDMPS), zameraná na hodnotenie kvality liečby u pacientov s DMT2 liečených inzulínom, ukázala, že dosiahnutie HbA_{1c} ≤ 7,0 % bolo pozorované len u 17,5 % pacientov liečených bifázickým inzulínom.[14] Inými slovami, viac ako 80 % osôb liečených bifázickým inzulínom nedosiahlo glykemický cieľ a u vysokého podielu

pacientov – 32,5 % sa za posledné 3 mesiace vyskytla hypoglykémia. Obe štúdie tak naznačili potrebu inej včasnej liečby postupmi, ktoré umožňujú dosiahnutie cieľových hodnôt HbA_{1c} u vyššieho podielu pacientov a pri nižšom riziku hypoglykémie, prírastku na telesnej hmotnosti. Alarmujúce je, že aj napriek uvedeným nevýhodám bifázických inzulínov sa tento spôsob liečby používa ešte stále pomerne často najmä v Ázii, Afrike, ale aj niektorých európskych krajinách. Podľa randomizovaného multicentrického epidemiologického prieskumu NEFRITI z roku 2014 sa na Slovensku bifázický inzulín používal u približne 24 % pacientov s DM2T, pričom hodnotu HbA_{1c} < 7 % dosahovalo 22 %.[15]

Nepriame porovnania účinnosti a bezpečnosti intenzifikácie liečby bazálnym inzulínom prechodom na bifázický inzulín vs titrovateľnú fixnú kombináciu IGlarLixi

Väčšina doterajších porovnávaní účinnosti a bezpečnosti intenzifikácie liečby bazálnym inzulínom prechodom na bifázický inzulín vs titrovateľnú fixnú kombináciu bazálneho inzulínu glargín a GLP1RA lixisenatidu (IGlarLixi) vychádzali z nepriamych pozorovaní. V jednej z nich, autorov Jammah A et al[16] bola porovnávaná intenzifikácia bifázickým inzulínom IDegAsp vs IGlarLixi (oba lieky podané 1krát denne) oproti bazálnemu inzulínu. Použité boli údaje z 2 multicentrických, otvorených paralelných RCTštúdií, a to štúdie BOOST: Intensify basal s IDegAsp (n = 463, trvanie 26 týždňov)[17] a štúdie LixilanL s IGlarLixi (n = 731, trvanie 30 týždňov u pacientov s DM2T nedostatočne kompenzovaných na bazálnom inzulíne.[18] Liečebné režimy boli porovnávané so zameraním na odhad liečebného rozdielu (Estimated Treatment Difference – ETD) od východiskových hladín HbA_{1c}, glykémie nalačno (Fasting Plasma Glucose – FPG) a glykémie po jedle (Postprandial Glucose – PPG). Hodnotený bol aj výskyt hypoglykémií a zmeny telesnej hmotnosti. Pacienti, u ktorých sa intenzifikácia realizovala prechodom na fixnú kombináciu IGlarLixi, dosiahli signifikantne väčší pokles HbA_{1c} než pacienti liečení bifázickým inzulínom IDegAsp. Súčasne sa pri IGlarLixi dosiahol aj vyšší podiel pacientov, ktorí dosiahli glykemické ciele liečby (HbA_{1c}). Okrem toho, kým intenzifikácia liečby bazálnym inzulínom prechodom na liečbu IGlarLixi viedla k signifikantnému poklesu telesnej hmotnosti, intenzifikácia prechodom na bifázický inzulín viedla k miernemu nesignifikantnému nárastu hmotnosti. Incidencia hypoglykémií bola nižšia pri intenzifikácii liečby pomocou IGlarLixi. Kým pri intenzifikácii pomocou IGlarLixi sa incidencia hypoglykémií nezmenila, pri intenzifikácii (prechode) na IDegAsp sa incidencia hypoglykémií štatisticky významne zvýšila.

V mnohom podobné výsledky prinieslo aj iné, nepriame porovnanie bayesiánskou sieťovou metaanalýzou autorov Home et al,[19] ktorá bola zameraná na účinnosť a bezpečnosť a porovnávala prechod z bazálneho inzulínu na liečbu IGlarLixi oproti iným formám intenzifikácie liečby bazálnym inzulínom u pacientov s DM2T nedostatočne kompenzovaných bazálnym inzulínom. Analýza vychádzala z údajov databáz MEDLINE (PubMed), Embase (OVID) a Cochrane (CENTRAL). Pomocou systematického prehľadu literatúry boli identifikované RCTštúdie porovnávajúce prechod na IGlaLixi, bifázické inzulíny, režim bazálplus (pridanie 1 bolusu prandiálneho inzulínu) alebo pridanie viacerých prandiálnych bolusov v intenzifikovanom režime bazálny + prandiálny inzulín ± perorálne antidiabetiká (PAD). U pacientov s prechodom na fixnú titrovateľnú kombináciu IGlarLixi sa dosiahlo väčšie zníženie HbA_{1c} v porovnaní s bifázickým inzulínom o 0,5 %. Rovnako pravdepodobnosť dosiahnutia cieľa pre HbA_{1c} < 7 % (štandard DCCT) bola vyššia pri IGlarLixi v porovnaní s bifázickým inzulínom (96 % vs bifázický inzulín) ako aj ostatnými formami intenzifikácie. Okrem toho, pri režime IGlarLixi bol v porovnaní s inými formami intenzifikácie dosiahnutý pokles telesnej hmotnosti, pričom pri porovnaní zmeny hmotnosti s bifázickým inzulínom išlo o rozdiel 2,2 kg. Pri režime IGlarLixi bol tiež nesignifikantne nižší výskyt potvrdených, resp. symptomatických hypoglykémií a nižšia bola aj konečná dávka inzulínu, a to v porovnaní s bifázickým inzulínom o 50 %. Výsledky metaanalýzy tak ukázali, že liečba fixnou titrovateľnou kombináciou IGlarLixi predstavuje klinicky významnú a jednoduchú možnosť včasnej intenzifikácie liečby u pacientov s DM2T nedostatočne kompenzovaných pomocou bazálneho inzulínu (± PAD) v porovnaní s režimami s bifázickým inzulínom alebo inými možnosťami intenzifikácie inzulínom. Ukázala tiež, že IGlarLixi sa združuje s podobnou alebo lepšou účinnosťou a bezpečnostným profilom v porovnaní s inými možnosťami intenzifikácie predošlej liečby bazálnym inzulínom, s vyššou redukciou HbA_{1c}, nižším rizikom hypoglykémií a nižším prírastkom na hmotnosti oproti režimom

s bifázickým inzulínom a prinajmenšom s porovnateľnou účinnosťou v porovnaní s režimom IIT. IGlarLixi môže ponúknuť jednoduchší liečebný režim s aplikáciou 1krát denne bez nutnosti selfmonitoringu a môže zlepšiť kvalitu života a adherenciu k liečbe.[19]

„Head-to-head“ porovnanie účinnosti a bezpečnosti intenzifikácie liečby bazálnym inzulínom prechodom na bifázický inzulín vs titrovateľnú fixnú kombináciu IGlarLixi. Štúdia SOLIMIX

Prvou a zatiaľ jedinou head to headštúdiou porovnávajúcou účinnosť a bezpečnosť bifázického inzulínu (BiAsp30) a titrovateľnej fixnej kombinácie IGlarLixi je štúdia SOLIMIX. Jej výsledky boli prezentované len nedávno. SOLIMIX je prospektívna randomizovaná otvorená aktívne kontrolovaná multicentrická dvojramenná klinická štúdia porovnávajúca IGlarLixi vs premixy BiAsp 30 počas 26 týždňov u 887 osôb. Do štúdie boli zaradení dospelí pacienti s DM2T v trvaní aspoň 1 rok nedostatočne kompenzovaní liečbou bazálnym inzulínom + metformínom a/alebo SGLT2i s HbA_{1c} ≥ 7,5 % a ≤ 10 % a boli sledovaní v 89 centrách v 17 krajinách. Pacienti boli prevedení buď na bifázický inzulín BiAsp30 podávaný 2krát denne, alebo IGlarLixi s aplikáciou 1krát denne.[20,21]

Primárnym cieľom štúdie bola noninferiorita IGlarLixi oproti BIAsp 30 v znížení HbA_{1c} od východiskovej hladiny do 26. týždňa s hranicou pre noninferioritu 0,3 %, alebo superiorita IGlarLixi oproti BIAsp 30 v zmene telesnej hmotnosti od východiskovej hodnoty do 26. týždňa. Hlavným sekundárnym cieľom bola superiorita IGlarLixi vs BIAsp 30 v podiele pacientov dosahujúcich cieľové hodnoty pre HbA_{1c} 7 % bez zmeny hmotnosti v 26. týždni, v podiele pacientov dosahujúcich cieľové hodnoty pre HbA_{1c} 7 % bez zmeny hmotnosti v 26. týždni a bez výskytu hypoglykémie (< 3,9 mmol/l) počas liečby, znížení HbA_{1c} od východiskovej hodnoty do 26. týždňa.

Ďalšími sledovanými sekundárnymi parametrami bol podiel osôb dosahujúcich cieľ pre HbA_{1c} 7% v 26. týždni, zmena
v celkovej dávke inzulínu od východiskovej hodnoty do 26. týždňa a zmena glykémie nalačno od východiskovej hodnoty do 26. týždňa.

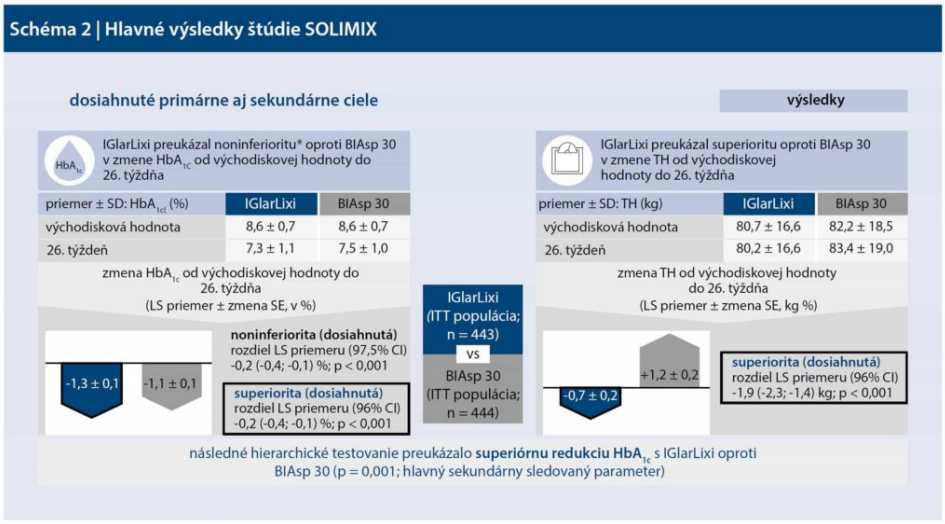
V rámci bezpečnostných parametrov boli sledované: akákoľvek hypoglykemická príhoda podľa ADA stupeň 1 (< 3,9 mmol/l a ≥3,0 mmol/l), ADA stupeň 2 (< 3,0 mmol/l), ADA stupeň 3 (závažná hypoglykémia definovaná ako závažné porušenie kognitívnych funkcií, vyžadujúca pomoc ďalšej osoby, závažné nežiaduce príhody – Serious Adverse Event/SAE a nežiaduce príhody vyžadujúce urgentnú liečbu). Hodnotený bol aj postoj pacienta k liečbe prostredníctvom skóre TRIMD (TreatmentRelated Impact MeasureDiabetes) a pacientom a lekárom hodnotená efektivita liečby – skóre GTEE (Global Treatment Effectiveness Evaluation).

Hlavné výsledky. Štúdia SOLIMIX potvrdila dosiahnutie primárnych aj sekundárnych cieľov:

- IGlarLixi preukázal noninferioritu oproti BIAsp 30 v zme ne HbA_{1c} od východiskovej hodnoty do 26. týždňa a následné hierarchické testovanie preukázalo superioritu IGlarLixi v redukcii HbA_{1c} oproti BIAsp 30 (1,3 ± 0,1 vs 1,1 ± 0,1 %, p < 0,001),[20,21] (***schéma 2).***
- IGlarLixi preukázal superioritu oproti BIAsp 30 v zmene telesnej hmotnosti od východiskovej hodnoty do 26. týždňa
  s rozdielom 1,9 kg (0,7 vs + 1,2 kg, p < 0,0001).
- Dosiahnutie cieľa pre HbA_{1c} bez prírastku telesnej hmotnosti a bez hypoglykémií bolo významne častejšie pri IGlarLixi oproti BIAsp 30. V skupine s IGlarLixi sa oproti BIAsp 30 dosiahol významne vyšší podiel osôb s HbA_{1c} < 7 % (42,2 % vs 31,8 %), s HbA_{1c} < 7 % bez prírastku na telesnej hmotnosti v 26. týždni (27,5 %vs 12,4 %), s HbA_{1c} < 7 % bez prírastku na hmotnosti v 26. týždni a bez hypoglykémie počas liečby (19,4 %vs 7 %). Pri IGlarLixi oproti BIAsp 30 bol tiež pozorovaný trend k väčšiemu zníženiu FPG a menšiemu nárastu celkovej dennej dávky inzulínu (+ 10,6 vs + 22,9 U).
- V priebehu liečby trvajúcej 26 týždňov bol v skupine s IGlarLixi oproti skupine s BIAsp 30 preukázaný

nižší výskyt hypoglykémií so znížením relatívneho rizika.

- 38 % pri výskyte akejkoľvek hypoglykémie o 45 %pri hypoglykémii na hladine 1 podľa ADA a o 55 %pri hypoglykémii na hladine 2 podľa ADA. Okrem redukcie výskytu hypoglykémií bol v skupine s IGlarLixi oproti skupine s BIAsp 30 počas 26 týždennej liečby preukázaný aj nižší počet hypoglykémií so znížením relatívneho rizika o 33 % v počte akejkoľvek hypoglykémie, o 29 % pri počte hypoglykémií na hladine 1 podľa ADA a o 60 % pri hypoglykémii na hladine 2 podľa ADA.[22]



*Hranica pre stanovenie noninferiority 0,3 %.

BIAsp 30 – bifázický inzulín aspart 30 (30 % inzulínu aspart a 70 % inzulínu aspart protamín) **CI** – Confidence Interval/interval spoľahlivosti **FPG** – Fasting Plasma Glucose/glykémia nalačno **IGlarLixi** – titrovateľná kombinácia s fixným pomerom účinných látok inzulínu glargín 100 U/ml a GLP1-RA lixisenatidu **ITT** – Intention-To-Treat/súbor pacientov vybratých k liečbe **LS** – Least Squares/metóda najmenších štvorcov **SD** – Standard Deviation/štandardná odchýlka **SE** – Standard Error/štandardná chyba **TH** – telesná hmotnosť **U** – Units/jednotky

Boli hlásené len 3 hypoglykémie na hladine 3 podľa ADA: 1 v skupine s IGlarLixi a 2 v skupine s BIAsp 30.

Bezpečnosť a znášanlivosť IGlarLixi a BIAsp 30 v štúdii bola v súlade s liekovými profilmi oboch prípravkov. Neobjavil sa žiaden neočakávaný problém bezpečnosti liečby. Najčastejšie uvádzaný nežiaduci účinok (NÚ) v skupine s IGlarLixi bola nevoľnosť (7,7 % vs 0,0 % pre BIAsp 30), zatiaľ čo v skupine s BIAsp 30 bola najčastejšie reportovaná nazofaryngitída (2,7 % vs 3,2 % pre IGlarLixi). Podiel osôb so SAE bol v oboch skupinách podobný a žiadna z fatálnych nežiaducich príhod hlásených v skupine s BIAsp 30 (2 vs 0 pre IGlarLixi) nebol považovaný za súvisiaci s liečbou.

Výsledky prvej headtoheadštúdie porovnávajúcej titrovateľnú fixnú kombináciu bazálneho inzulínu a GLP1-RA – IGlarLixi s bifázickým inzulínom – BIAsp 30 preukázali lepšiu účinnosť aj bezpečnosť pri jednoduchšom liečebnom režime v porovnaní s bifázickým inzulínom BIAsp 30 u dospelých pacientov s DM2T, ktorí potrebujú intenzifikáciu liečby bazálnym inzulínom ± 1 až 2 PAD. IGlarLixi tak napomáha pri optimalizácii intenzifikácie liečby u pacientov nedostatočne kompenzovaných na bazálnom inzulíne s benefitom nižšieho prírastku na telesnej hmotnosti a menšieho rizika hypoglykémií v porovnaní s bifázickým inzulínom BIAsp 30.

Záver

Intenzifikácia liečby bazálnym inzulínom prechodom na bifázický inzulín je síce efektívny spôsob liečby, ale na úkor nárastu hmotnosti a zvýšeného rizika hypoglykémií. Naviac, cieľové hodnoty glykemickej kontroly sa pri bifázickom inzulíne dosahujú len u limitovanej časti pacientov. V súčasnej dobe je preferovaným spôsobom intenzifikácie prechod na fixnú kombináciu bazálneho inzulínu a agonistu GLP1receptorov ako je napríklad kombinácia inzulínu glargín a agonistu GLP1receptorov lixisenatidu (IGlarLixi). Doterajšie porovnania liečby bifázickým inzulínom vs fixnou kombináciou IGlarLixi sa opierali iba o nepriame porovnania, ktoré ukázali, že IGlarLixi sa združuje s lepšou účinnosťou a bezpečnostným profilom v porovnaní s režimom s bifázickým inzulínom, a to s vyššou redukciou HbA_{1c}, nižším rizikom hypoglykémií a nižším prírastkom na telesnej hmotnosti a tiež, že IGlarLixi ponúka jednoduchší liečebný režim

s aplikáciou 1-krát denne bez nutnosti intenzívneho selfmonitoringu, čím prispieva aj k zlepšeniu kvality života a adherencie k liečbe. Nedávno boli prezentované aj výsledky prvej headtoheadRCTštúdie SOLIMIX porovnávajúcej titrovateľnú fixnú kombináciu IGlarLixi s bifázickým inzulínom BIAsp 30. Aj tu výsledky preukázali lepšiu účinnosť aj bezpečnosť pri jednoduchšom liečebnom režime v porovnaní s bifázickým inzulínom. IGlarLixi preukázal noninferioritu oproti BIAsp 30 v zmene HbA_{1c} a následné hierarchické testovanie preukázalo superioritu IGlarLixi v redukcii HbA_{1c} oproti BIAsp 30. IGlarLixi preukázal tiež superioritu oproti BIAsp 30 v zmene telesnej hmotnosti. V priebehu liečby bol v skupine s IGlarLixi oproti skupine s BIAsp 30 preukázaný nižší výskyt hypoglykémií ako aj nižší počet hypoglykémií. A súčasne, dosiahnutie cieľa pre HbA_{1c} bez prírastku telesnej hmotnosti a bez hypoglykémií bolo významne častejšie pri IGlarLixi oproti BIAsp 30. Výsledky štúdií tak jasne dokazujú medicínske výhody a zdôvodňujú preferenciu fixnej kombinácie, ako je napríklad IGlarLixi oproti režimu s bifázickým inzulínom pri intenzifikácii nedostatočnej kompenzácie diabetu pri liečbe bazálnym inzulínom.

Článok bol prevzatý a uverejnený so súhlasom autora a odbornej redakcie Formu Diabetologicum. Zdrom prvotného uverejnenia článku : Martinka E. IGlarLixi predstavuje v porovnaní s bifázickým inzulínom lepšiu voľbu pri intenzifikácii liečby bazálnym inzulínom Forum Diab 2021; 10(3): 203–208

Literatúra

1. *Davies MJ, D'Alessio DA, Judith Fradkin J et al. 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 2018; 41(12): 2669–2701. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dci18–0033>.*
2. *Martinka E, Tkáč I, Mokáň M (eds). Interdisciplinárne štandardy diagnostiky a liečby diabetes mellitus, jeho komplikácií a najvýznamnejších sprievodných ochorení. Forum Diab 2018; 7(2 Suppl 1): 69–73.*
3. *Martinka E, Rončáková M, Davani A. Fixná kombinácia inzulínu glargín 100 U/ml a lixisenatidu (IGlarLixi) – výhodný spôsob intenzifikácie liečby bazálnym inzulínom a deintenzifikácia liečby viacerými dennými podaniami inzulínu. Forum Diab 2020; 9(3): 169–175.*
4. *Uzunlulu M, Oguz A, Arslan Bahadir M et al. Cpeptide concentrations in patients with type 2 diabetes treated with insulin. Diabetes Metab Syndr 2019; 13(6): 3099–3104. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dsx.2019.11.010>.*
5. *Stoekenbroek RM, Rensing KL, Barnelot Moens SJ et al. High daily insulin exposure in patients with type 2 diabetes is associated with increased risk of cardiovascular events. Atherosclerosis 2015; 240(2): 318–323. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.03.040>.*
6. *Jin SM, Kim JH, Min KW et al. J Basalprandial versus premixed insulin in patients with type 2 diabetes requiring insulin intensification after basal insulin optimization: A 24week randomized noninferiority trial. Diabetes 2016; 8(3): 405–413. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/1753–0407.12312>.*
7. *Taneda S, HyllestedWinge J, MariAnne Gall MA et al. J Insulin degludec/insulin aspart versus biphasic insulin aspart 30 twice daily in insulinexperienced Japanese subjects with uncontrolled type 2 diabetes: Subgroup analysis of a PanAsian, treattotarget Phase 3 Trial. Diabetes 2017; 9(3): 243–247. Dostupné z DOI: <http://dx.dpo. org/10.1111/1753–0407.12407>.*
8. *Rosenstock J, Ahmann AJ, Colon G et al. Advancing Insulin Therapy in Type 2 Diabetes Previously Treated With Glargine Plus Oral Agents. Prandial premixed (insulin lispro protamine suspension/lispro) versus basal/bolus (glargine/lispro) therapy. Diabetes Care 2008; 31(1): 20–25.*
9. *Rodbard HW, Cariou B, Pieber TR et al. Treatment intensification with an insulin degludec (IDeg)/insulin aspart (IAsp) coformulation twice daily compared with basal IDeg and prandial IAsp in type 2 diabetes: a randomized, controlled phase III trial. Diabetes Obes Metab 2016; 18(3): 274–280. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/dom.12609>.*

10. *Liebl A, Prager R, Binz K et al. Comparison of insulin analogue regimens in people with type 2 diabetes mellitus in the PREFER Study: a randomized controlled trial. Diabetes Obes Metab 2009; 11(1): 45–5 Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1463–1326.2008.00915. x>.*
11. *Kaneko S, Chow F, Choi DS et al. Insulin degludec/insulin aspart versus biphasic insulin aspart 30 in Asian patients with type 2 diabetes inadequately controlled on basal or pre/selfmixed insulin: a 26-week, randomised, treattotarget trial. Diabetes Res Clin Pract 2015; 107(1): 139–147. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j. diabres.2014.09.026>.*
12. *Ilag LL, Kerr L, Malone JK et al. Prandial premixed insulin analogue regimens versus basal insulin analogue regimens in the management of type 2 diabetes: an evidencebased comparison. Clinical Ther 2007; 29 Spec No: 1254–1270.*
13. *Jude EB, Trescoli C, Emral R et al Effectiveness of premixed insulin to achieve glycaemic control in type 2 diabetes: A retrospective UK cohort study. Diabetes Obes Metab 2021; 23(4): 929–937. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/dom.14298>.*
14. *Ramachandran A, Mbanya JC, Aschner P et al. Unmet medical needs in people with type 2 diabetes treated by insulin: results from the International Diabetes Management Practices Survey (IDMPS). Abstract 873. Barcelona, EADS 2019. Dostupné z WWW: <https://www. easd.org/virtualmeeting/home>.*
15. *Martinka E. NEFRITI. Dostupné z WWW: <https://lekar.sdia.sk/sdialekarskeprofesnezdruzenie-aktuality/34/nefriti/>.*
16. *Jammah AA. Indirect comparison of efficacy and safety of insulin glargine/lixisenatide and insulin degludec/insulin aspart in type 2 diabetes patients not controlled on basal insulin. Primary Care Diabetes 2021; 15(1) 132–137. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j. pcd.2020.08.004>.*
17. *Fulcher GR, Christiansen JS, Bantwal G et al. [BOOST: Intensify Premix I Investigators]. Comparison of insulin degludec/insulin aspart and biphasic insulin aspart 30 in uncontrolled, insulintreated type 2 diabetes: a phase 3a, randomized, treattotarget trial. Diabetes Care 2014; 37(8): 2084–2090. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc13–2908>.*
18. *Aroda VR, Rosenstock J, Wysham C et al. [LixiLanL Trial Investigators]. Efficacy and Safety of LixiLan, a Titratable FixedRatio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Basal Insulin and Metformin: The LixiLanL Randomized Trial. Diabetes Care 2016; 39(11): 1972–1980. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc16–1495>.*
19. *Home P, Blonde L, Kalra S et al Insulin glargine/lixisenatide fixedratio combination (iGlarLixi) compared with premix or addition of mealtime insulin to basal insulin in people with type 2 diabetes: A systematic review and Bayesian network metaanalysis. Diabetes Obes Metab 2020; 22(11): 2179–2188. Dostupné z DOI: <http://dx.doi. org/10.1111/dom.14148>.*
20. *McCrimmon R, Al Sifri S, Emral R et al Advancing therapy with IGlarLixi versus premix BIAsp 30 in basal insulintreated type 2 diabetes: Design and baseline characteristics of the SoliMix randomized controlled trial. Diabetes Obes Metab 2021; 23(6): 1221–1231. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/dom.14354>.*
21. *Rosenstock J, Emral R, SauqueReyna l et al. Advancing Therapy in Suboptimally Controlled Basal InsulinTreated Type 2 Diabetes: Clinical Outcomes With IGlarLixi Versus Premix BIAsp 30 in the SoliMix Randomized Controlled Trial. Diabetes Care 2021;[accepted ahead of publication]. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/ 0.2337/dc21–0393>.*
22. *[American Diabetes Association]. Standards of Medical Care in Diabetes—2020. Diabetes Care 2020; 43(Suppl 1): S1S212. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337>*