

Inzulin glargin 300 j./ml vs. inzulin degludek aneb vybírat ze dvou výborných možností je někdy těžší než ze dvou špatných

Prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc.

Centrum diabetologie, IKEM; ÚBLD 1. LF UK a VFN, Praha

Souhrn

Inzulin glargin 300 j./ml a inzulin degludek patří mezi dlouhodobě působící inzulinová analoga druhé generace, která se vyznačují oproti inzulinovým analogům první generace delším biologickým poločasem, nižším výskytem hypoglykemií a možností větší flexibility časového rozsahu podávání. Účinnost a bezpečnost glarginu 300 j./ml a degludeku byla přímo porovnávána ve studiích BRIGHT a CONCLUDE. Z těchto studií a jejich následných analýz vyplynulo, že míra snížení HbA_{1c} je u obou inzulinů podobná, v určitých podskupinách pacientů (glomerulární filtrace < 60 ml/min nebo věk ≥ 70 let) se jevil ve studii BRIGHT účinnější glargin 300 j./ml, tento rozdíl však nebyl pozorován ve studii CONCLUDE. Mírně vyšší dávka glarginu 300 j./ml nebyla spojena s vyšším rizikem hypoglykemií (naopak dle studie BRIGHT byl jejich výskyt v titrační fázi dokonce nižší) ani s nárůstem tělesné hmotnosti. Porovnáním účinnosti obou inzulinů u pacientů

s diabetem 1. typu se zabývá v současné době probíhající randomizovaná studie InRange.

Klíčová slova

diabetes mellitus, dlouhodobě působící inzulinová analoga druhé generace, inzulin degludek, inzulin glargin U300, HbA_{1c}, hypoglykemie



Summary

Insulin glargine 300 IU/mL and insulin degludec belong to the long-acting second-generation insulin

analogues that have, in comparison with long-acting first-generation insulin analogues, a longer half-life, lower risk of hypoglycemia and enhanced flexibility of time range of administration. The efficacy and safety of glargine 300 IU/mL and degludec were directly compared in the BRIGHT and the CONCLUDE trials. These trials and their subsequent analyzes showed that the rate of HbA_{1c} reduction was similar with both insulins, with glargine 300 IU/mL appearing to be more effective in certain subgroups of patients (glomerular filtration rate < 60 mL/min or age ≥ 70 years), this difference, however, was not seen in the CONCLUDE trial. A slightly higher dose of glargine was not associated with a higher risk of hypoglycemia (on the contrary, according to the BRIGHT study, their incidence was even lower in the titration phase) or with an increase in body weight. The efficacy of both insulins in patients with type 1 diabetes is being investigated in the currently ongoing InRange trial.

Key words

diabetes, long-acting second-generation insulin analogues, insulin degludec, insulin glargine U300, HbA_{1c}, hypoglycemia

V diabetologii se stále něco děje a nejsou to zdaleka jen výsledky nových kardiovaskulárních studií. Na rozdíl od gliflozinů, které se nám postupně chystají „vyfouknout“ kardiologové k léčbě srdečního selhání a nefrologové ke zpomalení progresu onemocnění ledvin, máme stále pevně ve svých rukou léčbu inzulinem. A myslím, že si můžeme být jistí, že inzuliny zůstanou stále nám, žádná jiná specializace s nimi totiž dobře zacházet neumí.

V poslední době je na tomto poli asi nejzábavnější sledovat nové studie a jejich subanalýzy srovnávající dlouhodobě působící inzulinová analoga druhé generace – inzulin glargin s koncentrací 300 j./ml (U300) a inzulin degludec. Oba inzuliny se vyznačují delším biologickým poločasem než dlouhodobě působící inzulinová analoga první generace (inzulin detemir a inzulin glargin U100), který činí více než 25 hodin u inzulinu degludec, respektive 18 hodin u inzulinu glargin U300.

Již první studie porovnávající tyto inzuliny ukázaly, že učinit jednoznačný závěr, kterýz těchto dvou inzulinů je „lepší“, nebude jednoduché. První publikované studie prováděly srovnání s použitím glukózového clampu a byly zaměřeny především na stabilitu, respektive variabilitu a trvání účinku.^{1,2} Tyto studie vyšly prakticky obráceně a celkem nepřekvapivě vždy lépe pro inzulin výrobce, který danou studii sponzoroval. Zajímavé je, že u obou publikací byl spoluautorem jeden z největších expertů na farmakokinetiku a farmakodynamiku inzulinu, prof. Tim Heise. Svůj pohled na otázku, proč tyto studie vyšly tak rozdílně, pak dokonce shrnul v článku publikovaném v časopise Diabetes Obesity & Metabolism.³ Z článku mimo jiné vyplynulo, že neexistuje všeobecně uznávaná jasná metodika, jak provádět a vyhodnocovat clampové studie s inzulinem. Proto může dojít k ze života dobře známé situaci, že když dva dělají totéž, nemusí to být totéž. I když zde by se to dalo s nadsázkou parafrázovat na „když jeden dělá totéž, nemusí to být totéž“.

Praktikujícím diabetologům jsou určitě bližší standardní randomizované studie porovnávající účinnost a bezpečnost obou inzulinů u jasně definované populace diabetiků. Prvním publikovaným přímým srovnáním inzulinu degludec vs. inzulinu glargin U300 byla studie BRIGHT (organizovaná výrobcem inzulinu glargin U300 společností Sanofi).⁴ Šlo o multicentrickou otevřenou studii trvající 24 týdnů, jejímž primárním cílem bylo prokázat non-inferioritu inzulinu glargin 300 j./ml vůči inzulinu degludec. Do studie BRIGHT byli zařazeni pacienti s diabetes mellitus (DM) 2. typu a hodnotou HbA_{1c} 7,5–10,5 % léčení perorálními antidiabetiky s agonisty receptoru pro GLP-1 nebo bez nich. Studie se skládala z titračního období trvajícího 0–12 týdnů a následného 12-týdenního udržovacího období. Cílová glykemie nalačno byla 4,4–5,6 mmol/l. Studie prokázala, pro mnohé možná trochu překvapivě, non-inferioritu inzulinu glargin U300 při snížení HbA_{1c} a výskytu hypoglykemií, a dokonce nižší výskyt hypoglykemií u pacientů léčených glarginem U300 v titračním období. Studie byla zahajována s různými dávkami inzulinu podle SPC (inzulin glargin

U300 v dávce 0,2 j./kg, inzulin degludek v dávce 10 j.), což teoreticky mohlo lehce ovlivnit výsledky studie v titrační fázi. Nicméně podrobnější analýzy tento vliv neprokázaly. Na konci studie byla celková dávka inzulinu glargin U300 50,6 j. a inzulinu degludek 39,2 j. Kromě uvedeného rozdílu v titračním období byly ostatní parametry v obou větvích srovnatelné.

Studie CONCLUDE byla naopak zaštitěna firmou Novo Nordisk – výrobcem inzulinu degludek. Cílová glykemie nalačno v rámci studie CONCLUDE byla 4–5 mmol/l, titrační fáze trvala 16 týdnů.⁵ Zařazení byli pacienti s průměrným trváním diabetu 15 let, průměrným BMI 31,5 kg/m² a průměrným HbA_{1c} 7,6 %, již léčení dlouhodobě působícím inzulinem v kombinaci s perorálními antidiabetiky nebo samostatně. V rámci studie došlo k technickému problému s používanými glukometry, které musely být vzhledem k nepřesnému měření vyměněny za jiný typ. Proto došlo k prodloužení studie o 36 týdnů oproti původně plánované celkové době 55 týdnů. Toto prodloužení mohlo do jisté míry ovlivnit výsledky studie.

Primárním kombinovaným cílem studie byl průkaz superiority inzulinu degludek 200 j./ml (U200) vůči inzulinu glargin U300 v počtu těžkých nebo potvrzených symptomatických hypoglykemií během udržovací fáze studie. Studie nepotvrdila superioritu inzulinu degludek, protože nebyl pozorován statisticky významný rozdíl mezi primárními sledovanými parametry, tedy ve snížení hodnoty HbA_{1c} a výskytu hypoglykemií. Sekundární sledované parametry této studie, které naznačují rozdíly ve výskytu těžkých či nočních hypoglykemií ve prospěch inzulinu degludek, musejí být interpretovány s opatrností vzhledem ke zvolené metodologii hierarchického testování (nevyšel primární sledovaný parametr) a k již dříve zmíněným potížím studie s glukometry při měření právě nízkých glykemií. Jejich význam je třeba hodnotit jako pouze explorativní. Za zmínku stojí zvýšení tělesné hmotnosti pacientů ke konci studie (inzulin degludek 2,9 ± 5,2 kg vs. inzulin glargin 1,7 ± 5,8 kg).

Sám jsem měl možnost podílet se na prezentaci a publikaci výsledků prespecifikované subanalýzy studie BRIGHT, zaměřené na sledování účinnosti a bezpečnosti obou inzulinů u pacientů stratifikovaných podle renální funkce.⁶ Analýza ukázala statisticky významně vyšší účinnost inzulinu glargin U300 při snížení HbA_{1c} (rozdíl cca 0,4 % u pacientů s odhadnutou glomerulární filtrací [eGFR] < 60 ml/min) při srovnatelném výskytu hypoglykemií. Mechanismus zodpovědný za uvedený rozdíl přitom nebyl jednoznačně identifikován. Diskutovány byly možné rozdíly ve farmakokinetice, vazbě na albumin (výrazná u inzulinu degludek, minimální u inzulinu glargin) a dalších parametrech potenciálně ovlivnitelných změnami renální funkce. V každém případě by vyšší účinnost inzulinu glargin U300 při srovnatelné bezpečnosti mohla být s ohledem na rostoucí počet diabetiků s renální insuficiencí velmi zajímavou a klinicky významnou vlastností.

Na letošním kongresu Evropské asociace pro studium diabetu (EASD) přibýly dvě další zajímavé studie s uvedenými inzuliny: retrospektivní analýza u pacientů s DM 1. typu s názvem OneCare a sekundární analýza studie CONCLUDE zaměřená na pacienty stratifikované podle renální funkce. Studie OneCare retrospektivně porovnávala vliv převedení pacientů s DM 1. typu z jiných bazálních inzulinů buď na inzulin glargin U300, nebo na inzulin degludek. Do studie bylo zařazeno celkem 199 pacientů. Primární sledovaný ukazatel – čas v cílovém rozmezí hodnocený pomocí kontinuální monitorace glykemie – byl srovnatelný při hodnocení celého období, avšak noční čas v cílovém rozmezí byl signifikantně delší při léčbě inzulinem glargin U300. U pacientů léčených inzulinem degludek byl rovněž mírně vyšší čas strávený v hyperglykémii během noci. Za zmínku stojí, že v současné době probíhá randomizovaná studie InRange, jejíž protokol byl nedávno publikován. Cílem této studie bude porovnat čas v cílovém rozmezí ($\geq 3,9$ až ≤ 10 mmol/l) a glykemickou variabilitu pro inzulin degludek vs. inzulin glargin U300 u pacientů s DM 1. typu.

Posledním příspěvkem do této zajímavé diskuse byly výsledky post hoc analýzy z výše popsané studie CONCLUDE prezentované profesorem Simonem Hellerem. Tato post hoc analýza byla zaměřena na rozdíly mezi inzulinem glargin U300 a inzulinem degludek u pacientů ve studii CONCLUDE stratifikovaných podle stavu renálních funkcí. Renální funkce dle této analýzy významně neovlivnila účinnost léčby ani výskyt hypoglykemií. Popsán byl trend k nižším hodnotám HbA_{1c} a nižší dávce inzulinu ve prospěch inzulinu degludek. Jak již bylo uvedeno výše, vzhledem k nesignifikantním rozdílům při hodnocení primárního sledovaného parametru je nutno i tyto výsledky považovat pouze za explorativní.

Co nám tedy z těchto určitě zajímavých, ale poněkud nekonzistentních výsledků vyplývá? Možná bych si zde dovolil vypůjčit formulaci z názvu primárního článku profesora Rosenstocka shrnujícího výsledky studie BRIGHT: Inzulín glargin U300 vs. inzulín degludek U100 – více podobností než rozdílů. Pokud jde o účinnost, ze studií vyplývá, že schopnost redukovat HbA_{1c} je u obou těchto inzulínů srovnatelná. V určitých vymezených skupinách rizikových pacientů (eGFR < 60 ml/min nebo věk ≥ 70 let) se zdá být inzulín glargin U300 účinnější. Nicméně jde o výsledky předdefinovaných sekundárních analýz, které by bylo vhodné ještě přímo ověřit prospektivními randomizovanými studiemi na těchto populacích. Mírně vyšší dávka glarginu U300, která je ovšem aplikována v 3x nižším objemu, se nepojí s vyšším rizikem hypoglykemií (naopak dle studie BRIGHT byl jejich výskyt v titrační fázi dokonce nižší) ani s nárůstem tělesné hmotnosti (i zde je naznačen mírný přínos ve prospěch glarginu U300). Údaje o výskytu hypoglykemií se mezi různými studiemi poněkud liší (zde se opět vracím ke studii CONCLUDE), avšak při respektování doporučení pro statistické hodnocení nelze v tomto případě hovořit o signifikantním rozdílu.

Skvělé je, že v České republice si můžeme vybrat kteroukoliv z těchto dvou možností a rozhodnout se podle toho, kterou vlastnost považujeme za důležitější – dlouhý nebo ještě delší biologický poločas, co největší flexibilitu doby podávání, menší objem, nižší dávku inzulínu, vyšší účinnost při snížené renální funkci a cokoliv dalšího, co nás ještě napadne. Ještě lepší pak je, že když nebudeme spokojeni s první možností, můžeme vždy vyzkoušet i tu druhou.

Bylo by určitě zajímavé některé možné rozdíly ještě více ověřit randomizovanými studiemi. S ohledem na nadějně výsledky renální subanalýzy studie BRIGHT (vyšší účinnost inzulínu glargin U300 v porovnání s inzulínem degludek) by se přímo nabízela randomizovaná studie na této populaci pacientů k ověření, zda závěry renální subanalýzy jsou jednoznačně platné. Zajímavé výsledky jistě přinese i probíhající studie InRange. V každém případě se i v budoucnu máme na co těšit a již nyní můžeme pro naše pacienty vybírat ze dvou výborných možností v oblasti dlouhodobě působících analogů tu o něco lepší.

Literatura

1. Heise T, Norskov M, Nosek L, et al. *Insulin degludec: lower day-to-day and within-day variability in pharmacodynamic response compared with insulin glargine 300 U/ml in type 1 diabetes*. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:1032–9.
2. Bailey T, Dahmen R, Pettus J, et al. *Insulin glargine 300 U/ml (Gla-300) provides more stable and more evenly distributed steady-state PK/PD profiles compared with insulin degludec in type 1 diabetes*. Presented at Diabetes Technology Meeting, Bethesda, MD, USA, 11/12/2016 2016.
3. Heise T, Pieber TR. *Towards peakless, reproducible and long-acting insulins. An assessment of the basal analogues based on isoglycaemic clamp studies*. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:648–59.
4. Rosenstock J, Cheng A, Ritzel R, et al. *More similarities than differences testing insulin glargine 300 units/ml versus insulin degludec 100 units/ml in insulin-naive type 2 diabetes: the randomized head-to-head BRIGHT trial*. *Diabetes Care* 2018;41:2147–54.
5. Philis-Tsimikas A, Klonoff DC, Khunti K, et al. *Risk of hypoglycaemia with insulin degludec versus insulin glargine U300 in insulin-treated patients with type 2 diabetes: the randomised, head-to-head CONCLUDE trial*. *Diabetologia* 2020;63:698–710.
6. Haluzik M, Cheng A, Muller-Wieland D, et al. *Differential glycaemic control with basal insulin glargine 300 U/ml versus degludec 100 U/ml according to kidney function in type 2 diabetes: a subanalysis from the BRIGHT trial*. *Diabetes Obes Metab* 2020;22:1369–77.

Uvedený článok bol prevzatý a uverejnený so súhlasom autora a odbornej redakcie Farmakoterapie : Haluzík M. Inzulín glargin 300 j./ml vs. inzulín degludek aneb vybírat ze dvou výborných možností je někdy těžší než ze dvou špatných. Farmakoterapie 2020;16(6):930–932.