Prehľad aktuálnych poznatkov o bezpečnosti a efektivite fixných kombinácií inzulínu a agonistov GLP-1 receptorov v manažmente diabetes mellitus 2. typu

An update on the safety of insulin-GLP-1 receptor agonist combinations in type 2 diabetes mellitus – Komentár k článku

***MUDr. Peter Novodvorský, PhD, MRCP*[1,2,3]**
[1]MUDr. Korecová Metabolické centrum, Trenčín
[2]Cetrum Diabetologie, IKEM, Praha, Česká Republika
[3]Department of Oncology & Metabolism, University of Sheffield, Sheffield, UK

Súhrn

Nedávno sme v *Expert Opinion on Drug Safety* publikovali review na tému fixných kombinácií bazálnych inzulínov a agonistov GLP-1 receptorov (GLP-1 RA) so zameraním sa na súhrn dostupných dát potvrdzujúcich ich efektivitu a bezpečnosť pri manažmente diabetes mellitus 2. typu (DM2T).[1] Celý článok možno nájsť na odkaze:
https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14740338.2021.1978974?journalCode=ieds20
V nasledujúcom texte prinášam stručný komentár k tejto práci a súhrn najdôležitejších bodov pre klinickú prax.



Úvod

DM2T je chronické progresívne ochorenie, ktorého patofyziológia zahŕňa procesy v mnohých orgánových systémoch a hormonálnych kaskádach. Okrem inzulínovej rezistencie v pečeni a kostrovom svale je prítomné progresívne zlyhávanie beta buniek a chybná funkcia alfa buniek pankreasu, abnormality v tukovom tkanive (akcelerovaná lipolýza), gastrointestinálnom trakte (inkretínová deficiencia a rezistencia), mozgu (inzulínová rezistencia) a obličkách (zvýšená reabsorpcia glukózy). Ralph DeFronzo tieto procesy zhrnul do termínu *ominózny oktet* a ich ovplyvnenie má kritický význam pri holistickom prístupe k manažmentu (liečbe) DM2T. Do nedávnej doby nebol takýto holistický prístup možný, keďže vtedy dostupné antidiabetiká vrátane inzulínu takéto vlastnosti nemali. V posledných rokoch však došlo k vývoju nových skupín látok pre manažment DM2T, akými je GLP-1 RA alebo inhibítory sodíkovo-glukózového kontransportéra 2 (SGLT2i). Tieto molekuly sú schopné okrem priameho efektu na zníženie glykémie pôsobiť na viacero patologických procesov už spomínaného *ominózneho oktetu*. Priaznivo vedia ovplyvňovať kardiovaskulárnu (KV) morbiditu a mortalitu, redukovať telesnú hmotnosť, spomaľovať progresiu diabetickej nefropatie a pozitívne ovplyvňovať lipidový profil pacientov.

Fixné kombinácie bazálnych inzulínov a agonistov GLP-1 RA (FRC) pozitívne ovplyvňujú všetky patologické procesy *ominózneho oktetu* okrem zvýšenej reabsorpcie glukózy v obličkách. V súčasnosti máme k dispozícii 3 FRC. iGlarLixi (Sanofi-aventis – Swixx BioPharma) je dostupný v dvoch preparátoch, ktoré sa

odlišujú pomerom zastúpenia inzulínu glargín (iGlar) a lixisenatidu (Lixi). Pero A obsahuje 100 IU/ml iGlar a 50 mcg/ml Lixi a pero B 100 IU/ml iGlar a 33 mcg/ml Lixi v 3 ml jednorázovom pere (V USA je iGlarLixi k dispozícii len ako pero B v sile 100/33). Preparát iDegLira (NovoNordisk) obsahuje 100 IU/ml inzulínu degludek (iDeg) a 3.6 mg/ml liraglutidu (Lira) v 3 ml jednorázovom pere. FRC sú určené na subkutánnu aplikáciu jedenkrát denne. Je zaujímavé, že oba inzulíny obsiahnuté v dostupných FRC, teda iGlar a iDeg majú ako jediné dva inzulíny vôbec uskutočnené klinické štúdie potvrdzujúce ich KV bezpečnosť – ORIGIN pre iGlar a DEVOTE pre iDeg. Práve na ich základe sú vo všeobecnosti všetky inzulíny považované za bezpečné z hľadiska KV rizika. Štúdia ELIXA potvrdila KV bezpečnosť Lixi a štúdia LEADER dokonca potvrdila KV benefit pre Lira. Treba však ešte uviesť, že množstvo GLP-1 RA použité v týchto KV štúdiách sa nachádza len vo vyšších dávkach jednotlivých FRC. Uvádzam to preto, lebo existujú viaceré náznaky, dokonca aj dôkazy (štúdia AMPLITUDE-O s efpeglenatidom), že KV benefit GLP-1 RA je závislý od dávky daného preparátu (tzv. *dose-dependent effect*).

Pozrime sa teraz v krátkosti na súčasné postavenie FRC v terapeutických odporúčaniach relevantných medzinárodných odborných spoločností, akými sú EASD a ADA. Ich spoločné terapeutické odporúčania pre manažment hyperglykémie pri DM2T odporúčajú ako prvú injekčnú terapiu pri nedosahovaní cieľových hodnôt HbA_{1c} použiť GLP-1 RA. Použitie FRC ako prvej injekčnej terapie sa odporúča pri hodnotách HbA_{1c} > 10 % (> 86 mmol/mol) a/alebo > 2 % (> 23 mmol/mol) nad cieľovou hodnotou HbA_{1c}. Táto nie je v dokumente explicitne uvedená, ale vo všeobecnosti za ňu (s výnimkou špecifických skupín pacientov) možno považovať hodnotu HbA_{1c} > 7 % (> 53 mmol/mol). Nasadenie bazálneho inzulínu ako prvej injekčnej terapie je odporúčané pri hodnotách HbA_{1c} > 11 % (> 97 mmol/mol) alebo pri znakoch katabolizmu (strata hmotnosti, masívna polyúria a polydipsia) a stavoch, ktoré naznačujú možnú prítomnosť diagnózy diabetu 1. typu.

Prejdime teraz na samotné dôkazy efektivity a bezpečnosti oboch FRC, ktoré tvorili hlavnú časť prehľadového článku. Na tomto mieste, keďže ide len o komentár k prehľadovej práci, len v stručnosti uvediem, že bezpečnosť a efektivita iGlarLixi boli preukázané v klinickom programe LixiLan zahŕňajúcich štúdie LixiLan-O, LixiLan-L a LixiLan-G. Pre iGlarLixi sú ďalej dostupné početné subanalýzy týchto klinických štúdií, ako aj nepriame porovnania využívajúce tzv. *propensity score matching* a tiež aj jedna rozsiahla Bayesiánska sieťová metaanalýza. Klinické štúdie programu LixiLan boli už viackrát analyzované a diskutované aj v slovenskej odbornej verejnosti, a preto prejdem rovno k novšej *open-label* štúdii fázy 3b s názvom SOLIMIX, ktorá skúmala efektivitu a bezpečnosť intenzifikácie terapie pomocou iGlarLixi v porovnaní s pridaním bifázického (premixového) inzulínu aspart (BIAsp 30) u pacientov s DM2T a neadekvátnou metabolickou kompenzáciou na terapii metformínom ± SGLT2i a akýmkoľvek bazálnym inzulínom. iGlarLixi preukázal v porovnaní s BIAsp 30 superioritu vzhľadom k redukcii HbA_{1c} ako aj lepší bezpečnostný profil – menej pacientov na iGlarLixi skončilo štúdiu s prírastkom hmotnosti a u menej pacientov sa vyskytla hypoglykémia. Bezpečnosť a efektivita iDegLira boli preukázané v rozsiahlom klinickom programe DUAL, ktorý zahŕňal štúdie DUAL-I až DUAL-IX. IdegLira má tiež k dispozícii niekoľko následných *post-hoc* analýz, ako aj analýz dát z klinickej praxe (tzv. *real world evidence – RWE data*) z rôznych krajín sveta, ktoré sú v prehľadovej práci tiež detailne diskutované. Vo všeobecnosti je možné konštatovať, že výsledky týchto prác potvrdzujú dáta z RCTs, čo značne zvyšuje ich váhu a kredibilitu pre klinickú prax.

FRC nachádzajú uplatnenie v klinickej praxi okrem iného aj preto lebo sa s ich príchodom stalo ešte zrejmejšie, že máme v súčasnosti až príliš veľa pacientov s DM2T nastavených na intenzifikovaný inzulínový režim (definovaný ako aplikácia ≥ 3 dávok inzulínu za deň). Toto bolo v minulosti dané neexistenciou iných, viac patofyziologicky cielených terapeutických možností. Preto je dnes aktuálna tzv. „deintenzifikácia“ inzulínovej terapie, ktorá častokrát spočíva v prestavení pacientov z terapie bazálnym a

prandiálnym inzulínom na terapiu FRC s vynechaním podávania prandiálneho inzulínu. Moja vlastná klinická skúsenosť, ako určite aj klinická skúsenosť viacerých z vás, potvrdzuje efektivitu a bezpečnosť takejto „deintenzifikácie“. V najbližších rokoch budeme svedkami publikácií niekoľkých randomizovaných klinických štúdií (*randomised clinical trials – RCTs*), ktoré, ako som presvedčný, túto klinickú skúsenosť potvrdia.

Záver

Na záver teda môžeme zhrnúť, že FRC predstavujú efektívnu a bezpečnú voľbu pri intenzifikácii terapie DM2T z bazálneho inzulínu a v určitých prípadoch sú vhodné aj ako prvá injekčná terapia vôbec (pri rešpektovaní lokálnych preskripčných obmedzení). Ich výborná efektivita pri redukcii glykémie (HbA_{1c}) je komplementovaná nižším rizikom hypoglykémie (v porovnaní s bazálnym inzulínom), neutrálnym efektom na telesnú hmotnosť (t. j. benefitom v porovnaní s inzulínoterapiou, ktorá je spájaná s nárastom telesnej hmotnosti) a nižším výskytom gastrointestinálnych nežiaducich účinkov (v porovnaní so samotnou terapiou GLP-1 RA v dôsledku postupnej titrácie dávky GLP-1 RA obsiahnutého vo FRC). Toto všetko je ešte komplementované existenciou silných dôkazov pre ich KV bezpečnosť a dokonca aj možný KV benefit.

Vyhlásenie o konflikte záujmov autora

Participácia na klinických sledovaniach a firemnom grante: NovoNordisk United Kingdom, Sanofi/Covance. Nepeňažné plnenie v zmysle zákona: Sanofi, NovoNordisk, Eli Lilly, Berlin Chemie. Prednášajúci: Sanofi, NovoNordisk, Eli Lilly, Mundipharma, Dôvera zdrav. poisťovňa a. s. Konzultant a/alebo odborný poradca: Sanofi, Eli Lilly, NovoNordisk, Merck, Novartis.

Literatúra

1. *Novodvorsky P, Haluzik M. An update on the safety of insulin-GLP-1 receptor agonist combinations in type 2 diabetes mellitus. Expert Opin Drug Saf 2021:1-13.*