

Klinický význam nových bazálních inzulinů a inzulin Toujeo® 300 U/ml

Alena Adamíková

Diabetologické centrum Interní kliniky Krajské nemocnice T. Bati, a.s., Zlín, přednosta MUDr. Jiří Latta

Souhrn

Diabetes mellitus 2. typu je heterogenní onemocnění, které vyžaduje personalizovaný přístup k léčbě s cíli přizpůsobenými možnostem a schopnostem pacienta a jeho dalším onemocněním tak, aby se zabezpečila dobrá kompenzace diabetu bez rizika hypoglykemických příhod a vývoje nebo progresu pozdních diabetických komplikací. Doporučení pro léčbu diabetu zařazují do 2. linie terapii bazálními inzuliny jako jednu z možností, a to ihned při selhání terapie metforminem a dietou. Nová generace bazálních inzulinových analogů přináší svým profilem účinku a vlastnostmi zcela novou kvalitu do terapie diabetu. Toujeo® 300 U/ml je nový dlouhodobě působící bazální inzulin glargin o koncentraci 300 U/ml s nízkou glykemickou variabilitou, který ve studiích prokázal konzistentní kontrolu diabetu při významné redukci rizika hypoglykemických příhod zvláště nočních ve srovnání s inzulinem glargin o koncentraci 100 U/ml.

Klíčová slova: bazální inzulinová analoga – diabetes mellitus 2. typu – personalizovaný přístup – Toujeo® 300 U/ml

Clinical importance of basal insulin analogues and insulin Toujeo® 300 units/ml

Summary

Type 2 diabetes mellitus is a heterogeneous disease that requires a personalized approach to treatment with goals tailored to capabilities and abilities of the patient, his other diseases so as to ensure good diabetes control without the risk of hypoglycemic events and the development or progression of late diabetic complications. Recommendations for treatment of diabetes is classified in second-line as a one of the possibilities of treatment of basal insulin immediately after the failure of therapy with metformin and diet. The new generation of basal insulin analogues provides its effect profile and features a completely new quality to the treatment of diabetes. Toujeo® 300 units/ml is a new long-acting basal insulin glargine concentration of 300 units/ml with a low glycemic variability, which in studies has demonstrated consistent control of diabetes in a significant reduction in the risk of hypoglycemia especially at night compared with insulin glargin of concentration 100 units/ml.

Key words: basal insulin analogues – personalized approach – Toujeo® 300 units/ml – type 2 diabetes mellitus

Úvod

Prevalence diabetu 2. typu (DM2T) narůstá a je spojena se zvýšenou morbiditou a mortalitou. Časná efektivní terapie zlepšuje prognózu pacienta, snižuje riziko vývoje diabetických komplikací. Ve studii [1] se zjistilo, že pacienti užívající 2–3 perorální antidiabetika mají hladinu $HbA_{1c} \geq 7,5\%$ a doba do zahájení inzulinoterapie je ≥ 6 roků. Přestože se udává, podle výsledků studie UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) [2], že dojde při poklesu HbA_{1c} o 1 % ke snížení rizika amputací nebo úmrtí spojených s periferním vaskulárním onemocněním o 43 %, ke snížení rizika mikrovaskulárních komplikací o 37 %, ke snížení rizika úmrtí spojených s diabetem o 21 %, ke snížení rizika infarktu

myokardu o 14 % a ke snížení rizika celkové mortality pak o 14 % ($p < 0,0001$). Mezi hlavní příčiny oddalování zahájení inzulinoterapie patří obava z hypoglykemických příhod, z hmotnostních přírůstků, obecně strach z inzulinu, z injekční techniky aplikace, z nutnosti self-monitoringu, z celkové časové náročnosti léčby, obava ze snížení kvality života a z vlivu na mentální a fyzické schopnosti. Ve studiích ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) a VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) [3] vedla velmi těsná titrace ke zvýšení rizika závažných hypoglykemií a kardiovaskulární mortality. V současných doporučeních [4] se zdůrazňuje individualizovaný přístup k cílům kompenzace s přihlédnutím ke komorbiditám. Nové generace bazálních

inzulinových analog mají delší trvání akce, menší variabilitu účinku, mnohem menší riziko vzniku hypoglykemických příhod zvláště ve srovnání s inzulinem glargin 100 IU/ml. Do nové generace v Evropské Unii již schválených bazálních inzulinových analog patří inzulin glargin 300 U/ml, inzulin degludek 100 a 200 U/ml.

Kardiovaskulární bezpečnost inzulinu glargin byla prokázána ve studii ORIGIN (Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention) [5] u pacientů s prediabetem nebo nově diagnostikovým diabetem 2. typu, během 6,2 roků měla negativní vliv na výskyt kardiovaskulárních komplikací v rizikové populaci. V následném 2,5letém sledování ve studii ORIGINALE (ORIGIN And Legacy Effects) se prokázal při terapii glarginem neutrální vliv na kardiovaskulární a mikrovaskulární výstupy. Studie DEVOTE sledující kardiovaskulární bezpečnost inzulinu degludek zatím není kompletně ukončena.

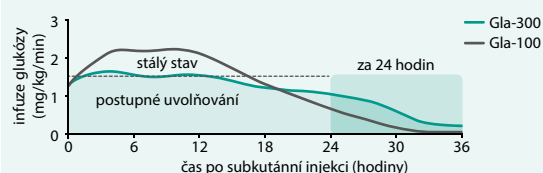
Inzulin glargin – Toujeo® 300 U/ml

Inzulin glargin U-300 je inzulin o vyšší koncentraci a třetinovém objemu ve srovnání s inzulinem glargin U-100. Bezpečnost a účinnost inzulinu u diabetiků 1. a 2. typu byla ověřena v programu EDITION. Farmakokinetický a farmakodynamický profil [6] inzulinu glargin 300 U/ml byl srovnáván s inzulinem glargin 100 U/ml v randomizované, dvojité zaslepené, cross-over studii u diabetiků 1. typu metodou euglykemického clampu po dobu 36 hod. Účastníkům studie byl 1krát denně subkutánně aplikován inzulin glargin 300 U/ml v dávce 0,4 nebo 0,6 U/kg během 8 dní a inzulin glargin 100 U/ml v dávce 0,4 U/kg. Profil glarginu 300 U/ml byl bezvrcholový, prolongovanější než u glarginu 100 U/ml, těsná kontrola glykemie s hodnotami $\leq 5,8$ mmol/l byla udržována o 5 hod déle (průměr 30 hod) než s glarginem 100 U/ml (graf).

Série klinických studií EDITION

Program EDITION, série klinických studií, probíhal celosvětově a studie hodnotily účinnost a bezpečnost glarginu 300 U/ml. EDITION 1, 2 a JP2 sledovaly diabetiky 2. typu, ve studii EDITION 1 s bazálním a prandiálním inzulinem, EDITION 2 a EDITION JP2 s perorálními antidiabetiky, EDITION 3 inzulinem dosud neléčené diabetiky, EDITION 4 a JP1 sledovaly diabetiky 1. typu, studie JP1 a JP2 probíhaly v japonské populaci.

Graf. Prodloužený účinek inzulinu glargin 300 U/ml ve srovnání s inzulinem glargin 100 U/ml.
Upraveno dle [6]



EDITION 1

V EDITION 1 [7] multicentrické, otevřené studii byl inzulin glargin 300 U/ml nebo 100 U/ml podáván 1krát denně večer pacientům s režimem bazál/bolus po dobu 6 měsíců s následným prodloužením o dalších 6 měsíců. Do studie bylo zařazeno 807 pacientů (Gla-300: 404 nemocných a Gla-100: 403 nemocných) s průměrným trváním diabetu 16 roků, v průměrném věku 60 let, BMI 36,6, HbA_{1c} 66 mmol/mol, spotřeba inzulinu 0,67 U/kg/den. Podle primárního výstupu, tj. změny HbA_{1c}, se prokázala non-inferiorita glarginu 300 U/ml ve srovnání s glarginem 100 U/ml. Po 6 měsících došlo k poklesu HbA_{1c} o 9,1 mmol/mol (-0,83 %) v obou skupinách, po 12 měsících byl větší rozdíl mezi skupinami o -0,17 % u glarginu 300 U/ml ($p = 0,007$). Hlavní vedlejší výstup, tj. počet pacientů s 1 nebo více než 1 potvrzenou hypoglykemií ($\leq 3,9$ mmol/l) nebo těžkou noční hypoglykemií (0 hod až 5:59 hod) v období od 9. týdne až do 6. měsíce, byl signifikantně nižší ve skupině s glarginem 300 U/ml (36 % vs 46 %, $p = 0,0045$) a také v období od vstupu do 6. měsíce, od vstupu do 8. týdne a od vstupu do studie až do 12. měsíce (54,5 % vs 64,7 %). Počet pacientů s 1 nebo více než 1 potvrzenou hypoglykemií nebo těžkou noční hypoglykemií nebo hypoglykemií kdykoliv během dne při srovnání od vstupu do studie až do 12. měsíce byl opět nižší při podávání inzulinu glargin 300 U/ml (85,9 % vs 91,5 %). Na konci 6. měsíce se dávka bazálního inzulinu zvýšila z $0,67 \pm 0,29$ na $0,97 \pm 0,37$ U/kg/den u glarginu 300 U/ml (Gla-300) a z $0,67 \pm 0,28$ na $0,88 \pm 0,32$ U/kg/den u glarginu 100 U/ml (Gla-100). Na konci 12. měsíce byla bazální dávka inzulinu $1,03 \pm 0,4$ U/kg/den při podávání Gla-300 a $0,90 \pm 0,35$ U/kg/den při podávání Gla-100. Hmotnost se za 12 měsíců sledování zvýšila ve skupině užívající Gla-300 o $1,2 \pm 3,8$ kg a ve skupině užívající Gla-100 o $1,4 \pm 3,5$ kg.

EDITION 2

EDITION 2 [8] sledovala 811 pacientů průměrného věku 58 roků s trváním diabetu 13 let a BMI 34,8 nespokojivě kompenzovaných předchozím bazálním inzulinem a perorálními antidiabetiky s hladinou HbA_{1c} 67 mmol/mol během 6měsíční studie s prodloužením na 12 měsíců po převodu na Gla-300 nebo Gla-100. Jak během 6 měsíců, tak i po 12 měsících došlo k podobnému snížení HbA_{1c} v obou skupinách. Počet pacientů s 1 nebo více než 1 potvrzenou hypoglykemií ($\leq 3,9$ mmol/l) nebo těžkou noční hypoglykemií v období od 9. týdne do 6. měsíce byl signifikantně nižší při podávání glarginu 300 U/ml (21,6 % vs 27,9 %, $p = 0,038$) a také v období od vstupu do studie až do 8. týdne (13,2 % vs 24,6 %; relativní riziko 0,53; 95% CI 0,39–0,72) a 6. měsíce (28,3 % vs 39,9 %; relativní riziko 0,71; 95% CI 0,58–0,86). Výskyt těžkých hypoglykemií byl nízký v obou skupinách. Spotřeba inzulinu se zvýšila v obou skupinách, ve skupině s Gla-300 bylo potřeba o 10 % více bazálního inzulinu než ve skupině s Gla-100. Skupina s glarginem 300 U/ml vykazovala statisticky signifikantně nižší vzestup hmotnosti $0,08 \pm 3,45$

vs $0,66 \pm 3,01$ kg ($p = 0,015$) a tento trend byl potvrzen i po 12 měsících.

EDITION 3

EDITION 3 (878 pacientů, věk 58 roků, trvání diabetu 10 let, BMI 33, HbA_{1c} 70 mmol/mol) srovnávala pacienty, kteří nebyli dosud léčeni inzulinem a kterým byl večer podán buď Gla-300 nebo Gla-100 k dosažení léčby perorálními antidiabetiky (kromě sulfonylurey a glinidů) v 6měsíčním sledování. Změna hladiny HbA_{1c} byla v obou studiích podobná. Relativní riziko výskytu 1 nebo více než 1 potvrzené hypoglykemie ($\leq 3,9$ mmol/l) nebo těžké noční hypoglykemie od vstupu do studie až do 6. měsíce bylo signifikantně nižší při podání Gla-300 (relativní riziko 0,76; 95% CI 0,59–0,99). Průměrná bazální dávka se prokázala vyšší u glarginu 300 U/ml $0,62 \pm 0,29$ U/kg/den než u glarginu 100 U/ml $0,53 \pm 0,29$ U/kg/den, ale se signifikantně nižším přírůstkem hmotnosti 0,45 kg vs 0,71 kg v 6měsíčním sledovaném období [9].

Substudie pacientů s EDITION 1 a 2

Substudie pacientů s EDITION 1 a 2 srovnávala oba typy glarginu při aplikaci pravidelně 1krát denně večer s flexibilním dávkováním 24 ± 3 hod během ≥ 2 dnů v týdnu. Kompenzace dle změny hladiny HbA_{1c} byla srovnatelná. Výskyt hypoglykemických příhod během dne i v noci byl podobný. Těžké hypoglykemie v obou skupinách se uváděly jen vzácně.

EDITION 4

EDITION 4 [10] hodnotila účinnost a bezpečnost glarginu 300 U/ml u 549 diabetiků 1. typu s hladinou HbA_{1c} 65 mmol/mol. Inzulin si aplikovali ráno nebo večer v kombinaci s prandiálním inzulinem po dobu 6 měsíců. Prokázala se non-inferiorita Gla-300 pro změnu hodnot HbA_{1c} ve srovnání s Gla-100. Riziko výskytu 1 nebo více než 1 potvrzené těžké noční hypoglykemie i hypoglykemie kdykoliv během dne bylo srovnatelné mezi skupinami. Změna celkové dávky inzulinu byla podobná, u glarginu 300 U/ml byly nižší hmotnostní přírůstky ($p = 0,037$).

EDITION JP1 a JP2

EDITION JP1 probíhala u diabetiků 1. typu a JP2 u diabetiků 2. typu v japonské populaci a i zde se prokázala obdobná účinnost i bezpečnost [11,12].

Série klinických studií EDITION: závěry

Program studií EDITION prokázal prolongovaný, konstantní farmakodynamický a farmakokinetický profil inzulinu glargin 300 U/ml (v České republice dostupný pod názvem Toujeo® 300 U/ml) s dosažením a udržením dobré kompenzace dle změny hodnoty HbA_{1c} , s redukcí rizika potvrzených a těžkých nočních hypoglykemických příhod po dobu 6 i 12 měsíců. Na různých populacích pacientů s diabetem se při podávání inzulinu glargin 300 U/ml dokumentovaly signifikantně nižší

hmotnostní přírůstky ve studii EDITION 2 a 4 během 6 měsíců a nesignifikantní rozdíly v přírůstcích hmotnosti ve studiích EDITION 1. Ve studii EDITION 2 se hmotnost zvýšila v obou skupinách užívajících Gla-300 i Gla-100 v období od 12. týdne do 6 měsíců. Delší trvání účinnosti vede k doporučení titrovat dávku v delších intervalech 3–4 dnů. Ve studiích byla v titračním období nízká incidence hypoglykemických příhod. Na konci se prokázala vyšší spotřeba inzulinu glargin 300 U/ml, a to o 10 % ve studii EDITION 1 a 2 a o 17 % v EDITION 3. Nejvíce se dávka zvyšovala v období prvních 12 týdnů, jenom velmi málo mezi 6.-12. měsícem. Nutnost většího dávkování může být ovlivněna delším depozitem v podkoží, což inaktivuje tkáňové peptidázy.

Podle SPC [13] je možná flexibilní aplikace dávky glarginu 300 /ml s posunutím intervalu okolo 3 hod před nebo za doporučený původní čas bez rizika zhoršení kompenzace. Pro převod z původní dávky glarginu 100 U/ml na glargin 300 U/ml je doporučen poměr 1 : 1 s upozorněním, že může být potřeba k dosažení cílové glykemie dávka o 10–18 % vyšší. Při opačném převodu zpět na glargin 100 U/ml je třeba dávku o 20 % snížit. V případech převodu z bazálního inzulinu, který byl aplikován 2krát denně, se doporučuje celkovou dávku inzulinu snížit na 80 % při aplikaci glarginu 300 U/ml. U diabetiků 2. typu je zahajovací dávka 0,2 U/kg s další úpravou, dávkování u diabetiků 1. typu je individuální. Inzulin je dodáván v předplněném aplikátoru.

Shrnutí

Nové generace bazálních inzulinových analogů přináší do inzulinoterapie další možnosti. Inzuliny mají protražovaný účinek, bezvrcholový průběh, nízkou variabilitu a nižší riziko hypoglykemických příhod. Inzulin glargin 300 U/ml Toujeo® v programu klinických studií fáze 3 EDITION prokázal dobrou účinnost u diabetiků 2. typu v intenzifikovaném inzulinovém režimu (EDITION 1), u diabetiků užívajících kombinaci bazálního inzulinu a perorálních antidiabetik (EDITION 2, EDITION JP2), dále u diabetiků nově zahajujících inzulinoterapii (EDITION 3) a u diabetiků 1. typu (EDITION 4, JP 1). Terapie glarginem 300 U/ml snižovala riziko nočních hypoglykemií. Srovnatelná kompenzace byla dosažena s obdobnými či menšími hmotnostními přírůstky, s mírně větší dávkou inzulinu [14,15]. Flexibilní podávání, které nevede ke zhoršení kompenzace, je významnou změnou pro pacienty s diabetem potřebujícím terapii inzulinem.

Literatura

1. Khunti K, Wolden ML, Thorsted BL et al. Clinical inertia in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study of more than 80,000 people. *Diabetes Care* 2013; 36(11): 3411–3417.
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352(9131): 837–853. Erratum in *Lancet* 1999; 354(9178): 602.

3. Del Prato S. Megatrials in type 2 diabetes: from excitement to frustration? *Diabetologia* 2009; 52(7): 1219–1226.
4. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach. *Diabetes Care* 2015; 38(1): 140–149.
5. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR et al. The ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367(4): 319–328.
6. Becker RHA, Dahmen R, Bergmann K et al. New insulin glargine 300 units.mL-1 provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with insulin glargine 100 units.mL-1. *Diabetes Care* 2014; 38(4): 637–643. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc14-0006>>.
7. Riddle MC, Bolli GB, Yki-Järvinen H et al. One-year sustained glycemic control and less hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml compared with 100 U/ml in people with type 2 diabetes using basal plus meal-time insulin: the EDITION 1 12-month randomized trial, including 6-month extension. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17(9):835–842. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.12472>>.
8. Yki-Järvinen H, Bergenstal RM, Bolli GB et al. Less nocturnal hypoglycaemia and weight gain with new insulin glargine 300 U/mL vs 100 U/mL: 1-year results in people with type 2 diabetes using basal insulin + OADs (EDITION 2). Abstract 946. *Diabetologia* 2014; 57(Suppl 1): S387.
9. Bolli GB, Riddle MC, Bergenstal RM et al. New insulin glargine 300 U/mL compared with glargine 100 U/mL in insulin-naive people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: a randomized controlled trial (EDITION 3). *Diabetes Obes Metab* 2015; 17(4): 386–394. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.12438>>.
10. Home PD, Bergenstal RM, Riddle MC et al. Glycemic control and hypoglycemia with new insulin glargine 300 U/mL in people with T1DM (EDITION 4). *Diabetologia* 2014; 57(Suppl 1): S69.
11. Matsuhisa M, Koymama M, Cheng X et al (EDITION JP 1 Study Group). New insulin glargine 300 U/mL: glycemic control and hypoglycemia in Japanese people with T1DM. *Diabetologia* 2014; 57(Suppl 1): S400.
12. Terauchi Y, Koyama M, Cheng XN et al (EDITION JP 2 Study Group). Glycemic control and hypoglycemia in Japanese people with T2DM receiving new insulin glargine 300 U/mL in combination with OADs. *Diabetologia* 2014; 57(Suppl 1): S401.
13. SPC TOUJEO 300 jednotek/mL. Dostupné z WWW: <http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000309/WC500047935.pdf>.
14. Ritzel R, Roussel R, Bolli GB et al. Patient-level meta-analysis of EDITION 1, 2 and 3 studies: glycemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17(9): 859–867. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.12485>>.
15. Dailey G, Lavernia F. A review of the safety and efficacy data for insulin glargine 300 units/ml, a new formulation of insulin glargine. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17(12): 1107–1114. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.12531>>.

MUDr. Alena Adamíková, Ph.D.

✉ adamikova@bnzlin.cz

Diabetologické centrum Interní kliniky Krajské nemocnice T. Bati, a.s., Zlín

www.kntb.cz

Doručeno do redakce 2. 10. 2015

Přijato po recenzi 9. 10. 2015