

Prínos zmeny NPH inzulínu na inzulín glargín 300 U/ml u ľudí s diabetom 2. typu v reálnej klinickej praxi – výsledky analýzy údajov z európskej databázy REALI

Odborná redakcia DIA News

Na základe medzinárodných odporúčaní môžu jedinci s diabetes mellitus 2. typu (DM2T), ktorí nedosahujú cieľové hodnoty HbA_{1c} na liečbe perorálnymi antidiabetikami, začať liečbu bazálnym inzulínom (BI).^{1,2} K dispozícii máme stredne účinkujúci NPH inzulín (neutrálny protamín Hagedorn), ďalej prvú generáciu bazálnych inzulínových analógov, medzi ktoré patrí inzulín detemir a inzulín glargín 100 U/ml (Gla-100) a bazálne inzulínové analógy druhej generácie, konkrétne inzulín glargín 300 U/ml (Gla-300) a inzulín degludek.¹ Dlhodobopôsobiacie bazálne inzulínové analógy môžu byť v reálnej klinickej praxi preferované pred stredne účinkujúcim NPH inzulínom vďaka nižšiemu riziku hypoglykémie.^{1,2}

1



Inzulín Gla-300 má oproti NPH inzulínom a bazálnym inzulínovým analógiám 1. generácie mnoho výhod, ako je dlhší polčas, vyrovanejší farmakokinetický a farmakodynamický

profil, nízku fluktuáciu a vysokú reprodukovateľnosť, výsledkom čoho je dlhší a stabilnejší účinok na kontrolu glykémie.^{3,4}

Rozsiahly klinický program EDITION na veľkej populácii jedincov s DM2T, ktorí boli prestavení na inzulín Gla-300 z iných bazálnych inzulínov, buď z inzulínu Gla-100 alebo NPH, preukázal porovnateľnú glykemickú kontrolu s konzistentne nižším počtom hypoglykemických príhod kedykoľvek počas dňa a počas noci v porovnaní s inzulínom Gla-100.⁵ Údaje z reálnej klinickej praxe (angl. Real-World Evidence, RWE) z rôznych krajín Európy preukázali, že prechod na inzulín Gla-300 z iných bazálnych inzulínov vedie k zlepšeniu glykemickej kontroly s nižším rizikom hypoglykémie a nižším prírastkom hmotnosti.⁶⁻¹¹ K dispozícii však máme obmedzené údaje z reálnej klinickej praxe, ktoré by vyhodnotili prechod z inzulínov NPH na inzulín Gla-300. S cieľom zaplniť túto informačnú medzeru vznikla analýza REALI, ktorá vychádzala z databázy údajov z reálnej klinickej praxe v európskych štátoch. Do analýzy REALI boli zahrnuté údaje z 11 multicentrických, prospektívnych otvorených štúdií z reálnej klinickej praxe s minimálnym trvaním 24 týždňov, ktoré sa uskutočnili v období od júna 2015 do apríla 2019 v 18 európskych štátoch vrátane Slovenska.⁷⁻¹⁷

2

Do analýzy boli zahrnutí pacienti s DM2T s nedostatočnou kontrolou diabetu ($HbA_{1c} \geq 7,0\%$) pri predchádzajúcej terapii bazálnym inzulínom (\pm prandiálny a/alebo premixovaný inzulín) s alebo bez PAD, ktorí prešli na terapiu inzulínom Gla-300, a to pre nedostatočnú glykemickú kontrolu, problémy s titráciou, časté hypoglykemické príhody alebo obavy z hypoglykémie. Inzulín Gla-300 bol podávaný v súlade s SPC subkutánne, raz denne v rovnakom čase dňa ± 3 hodiny.¹⁸

Údaje sa zbierali na začiatku, po 12 týždňoch a po 24 týždňoch. Na začiatku boli zaznamenané demografické údaje, telesná hmotnosť a/alebo BMI, trvanie DM2T, diabetické komplikácie a kardiovaskulárne komorbidity, predchádzajúca antidiabetická liečba (PAD a inzulíny) a glykemické parametre.

Účinnosť bola hodnotená na základe zmeny HbA_{1c} a zmeny v hladine glukózy nalačno (FPG) od východiskovej hodnoty do 12. týždňa a 24. týždňa liečby inzulínom Gla-300, ako aj podiel pacientov dosahujúcich cieľ HbA_{1c} stanovené na 7 % , 7,5 % a 8 % v 24. týždni. Bezpečnosť liečby sa vyhodnotila na základe výskytu a ročnej miery hypoglykémie (udalosti na pacienta/rok) vypočítané pre symptomatické a závažné hypoglykemické príhody vyskytujúce sa kedykoľvek počas dňa (24 hodín) a v noci (00:00 – 05:59 h). Symptomatická hypoglykémia bola definovaná ako akákoľvek udalosť s klinickými príznakmi hypoglykémie. Závažná hypoglykémia bola definovaná ako akákoľvek udalosť vyžadujúca pomoc druhej osoby vo forme podania sacharidov, glukagónu, alebo iných korekčných opatrení. Súhrnná analýza tiež hodnotila zmeny v telesnej hmotnosti a dennej dávke inzulínu Gla-300 (vyjadrené v U/deň aj v U/kg/deň) od počiatkovej hodnoty do 12. a 24. týždňa.

Na vyhodnotenie vplyvu predchádzajúcej liečby na účinnosť a bezpečnosť inzulínu Gla-300 boli pacienti rozdelení do dvoch podskupín: pacienti liečení predchádzajúcim inzulínom NPH a pacienti liečení predchádzajúcimi bazálnymi inzulínovými analógmi, t. j. inzulínom Gla-100, inzulínom detemir a inzulínom degludek.

3

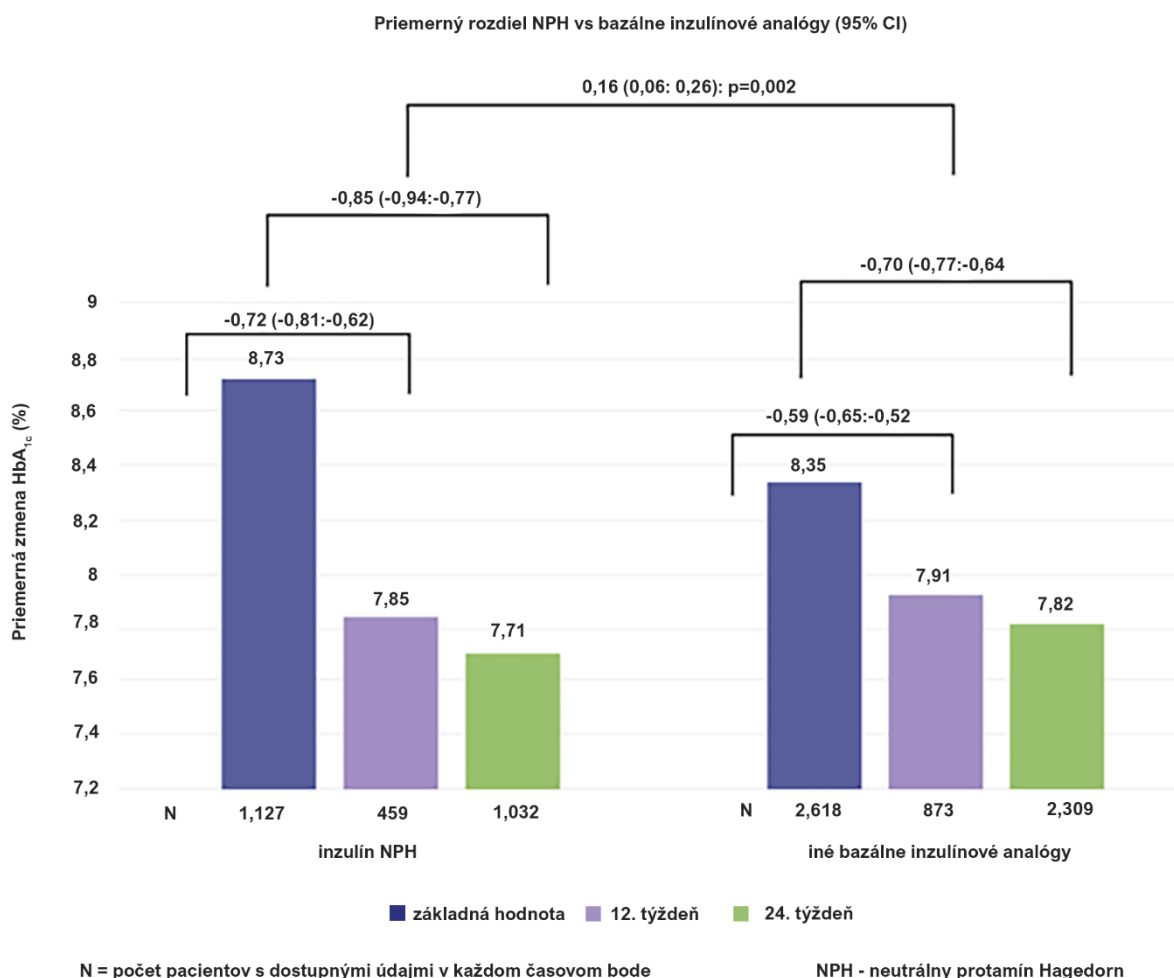
Do súhrnnej analýzy bolo zaradených celkovo 4 463 účastníkov, z ktorých malo 6,3 % bližšie neurčený predchádzajúci bazálny inzulín, 28,7 % prešlo na inzulín Gla-300 z inzulínu NPH a 65,0 % z bazálnych inzulínových analógov, konkrétne 67,2 % z inzulínu Gla-100, 21,2 % z inzulínu detemir, 10,9 % z inzulínu degludek a 0,7 % z iných inzulínov. Základné charakteristiky medzi jednotlivými podskupinami boli porovnateľné. Priemerný vek účastníkov analýzy bol $64,1 \pm 9,6$ roka, o niečo viac bolo mužov (53,5 %). Priemerný BMI bol $32,7 \pm 5,7$ kg/m², medián trvania diabetu bol 12 rokov, priemerná východisková hodnota HbA_{1c} bola $8,46 \pm 1,05$ % a priemerná východisková hodnota FPG bola 9,76 mmol/l.

V základných charakteristikách medzi podskupinami neboli žiadne významné rozdiely s výnimkou vyššej prevalencie diabetickej neuropatie v podskupine NPH (21,6 % oproti 7,8 % s bazálnymi inzulínovými analógmi).

Zmena liečby z iných bazálnych inzulínov na inzulín Gla-300 viedla k poklesu HbA_{1c}, a to z $8,47 \pm 1,05$ % na začiatku na $7,78 \pm 1,08$ % v 24. týždni, čo predstavuje pokles o $-0,76$ % (95 % CI $-0,81$ až $-0,70$).

V podskupine s NPH a v podskupine s bazálnymi inzulínovými analógmi došlo k poklesu HbA_{1c} z $8,73 \pm 1,15$ % a $8,35 \pm 0,95$ % na začiatku sledovania na $7,71 \pm 1,09$ % a $7,82 \pm 1,06$ % v 24. týždni liečby. **Priemerná zmena HbA_{1c} bola štatisticky významnejšia v skupine pacientov, ktorí boli pôvodne liečení inzulínom NPH v porovnaní so skupinou liečenou bazálnymi inzulínovými analógmi, a to v 12. týždni liečby ($p = 0,02$) aj v 24. týždni liečby ($p = 0,002$) (obr. 1).**²⁰

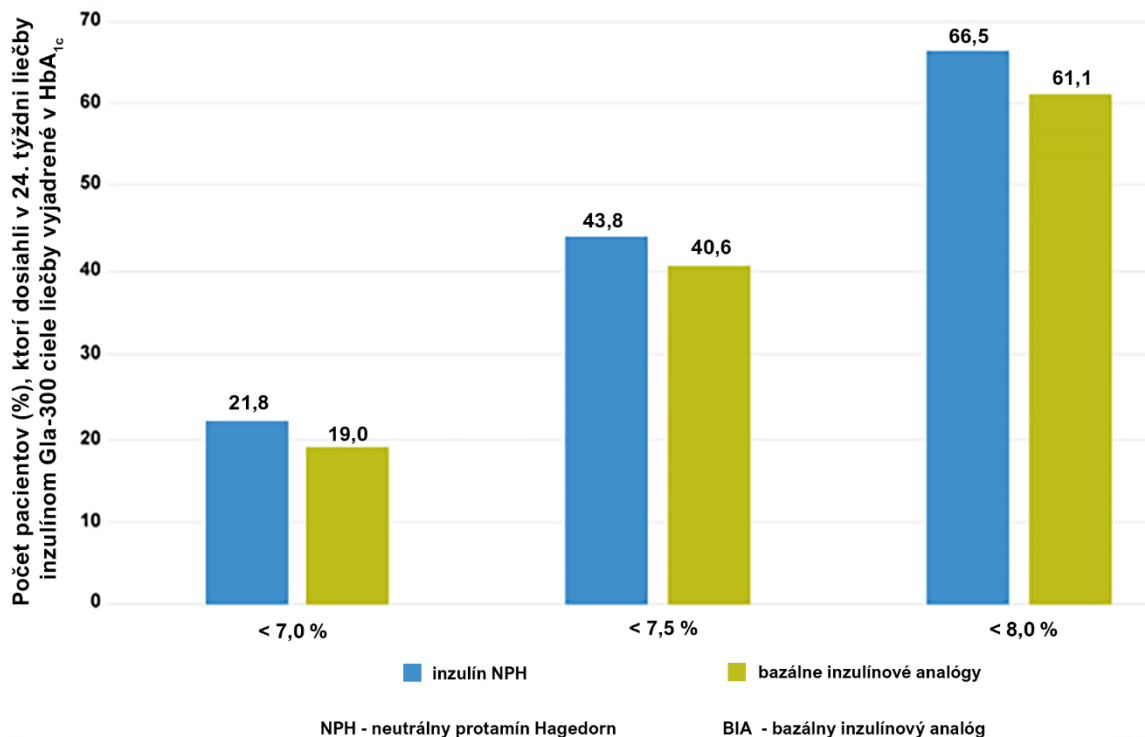
Obr. 1: Priemerná zmena HbA_{1c} v 12. a 24. týždni liečby inzulínom Gla-300 oproti východiskovej hodnote podľa predchádzajúcej bazálnej inzulínovej liečby. (Upravené podľa Wieland et al., 2023)



V 24. týždni liečby bol na liečbe inzulínom Gla-300 v podskupine na predchádzajúcej liečbe s NPH priemerný pokles HbA_{1c} v porovnaní s východiskovou hodnotou -0,85 % a v podskupine na predchádzajúcej liečbe s bazálnymi inzulínovými analógmi -0,70 %.²⁰

Konzistentne aj podiel pacientov, ktorí v 24. týždni liečby inzulínom Gla-300 dosiahli cieľové hodnoty HbA_{1c} 7,0 % , 7,5 % a 8,0 % , bol numericky vyšší u pacientov predtým liečených NPH inzulínom v porovnaní s pacientmi, ktorí boli predtým liečení bazálnymi inzulínovými analógmi (*obr. 2*).²⁰

Obr. 2: Počet pacientov (%), ktorí dosiahli v 24. týždni liečby inzulínom Gla-300 ciele HbA_{1c} 7,0 % , 7,5 % a 8,0 % podľa predchádzajúcej bazálnej inzulínovej liečby. (Upravené podľa Wieland et al., 2023)



V súlade so zmenami v HbA_{1c}, pacienti predtým liečení inzulínom NPH dosiahli v 24. týždni liečby inzulínom Gla-300 väčší pokles FPG oproti východiskovej hodnote v porovnaní s pacientmi liečenými predtým bazálnymi inzulínovými analógmi (zmena -2,58 ± 3,58 mmol/l oproti -1,25 ± 4,33 mmol/l). V oboch podskupinách došlo k zníženiu FPG hlavne

v prvých 12 týždňoch liečby Gla-300. V celom súbore pacientov (n = 4 372) bol pozorovaný priemerný pokles FPG z $9,79 \pm 2,92$ mmol/l na začiatku na $8,12 \pm 3,36$ mmol/l v 24. týždni, čo predstavuje priemerný pokles o $-1,66 \pm 4,11$ mmol/l.²⁰

Priemerná denná dávka inzulínu Gla-300 sa v 24. týždni zvýšila o 0,07 U/kg/deň (približne o 6 U/deň) v obidvoch podskupinách, a to hlavne v priebehu prvých 12 týždňov liečby.²⁰ *Incidencia symptomatických a závažných hypoglykémii bola nízka a počas 24 týždňov liečby inzulínom Gla-300 nedošlo k zmene hmotnosti.*²⁰ Nízky výskyt symptomatických a závažných hypoglykémii po prechode na inzulín Gla-300 z predchádzajúcich bazálnych inzulínov možno pripísať plochému a stabilnému farmakokinetickému a farmakodynamickému profilu inzulínu Gla-300 a jeho 24-hodinovému účinku, ktoré pomáhajú znižovať frekvenciu a veľkosť fluktuácií glykémii v krvi.¹⁹

*Bez ohľadu na predchádzajúcu bazálnu inzulínovú terapiu (NPH inzulín alebo bazálne inzulínové analógy) priniesol prechod na inzulín Gla-300 zlepšenie kontroly glykémie bez zvýšenia hmotnosti s nízkym výskytom symptomatickej a ťažkej hypoglykémie. U jedincov s predchádzajúcou liečbou inzulínom NPH sa pozoroval o niečo väčší efekt na zníženie HbA_{1c} v porovnaní s osobami na predchádzajúcej liečbe bazálnymi inzulínovými analógmi.*²⁰

Najčastejším dôvodom na zmenu bazálneho inzulínu u pacientov s DM2T v reálnej klinickej praxi v európskych krajinách je nedostatočná glykemická kontrola, vysoký výskyt hypoglykémie, obavy z prírastku hmotnosti, problémy s titráciou a nízka adherencia k liečbe. Výsledky analýzy údajov z európskej databázy REALI, do ktorej boli zahrnuté údaje z 11 multickentrických, prospektívnych otvorených štúdií z reálnej klinickej praxe s minimálnym trvaním 24 týždňov, ktoré sa uskutočnili v období od júna 2015 do apríla 2019 v 18 európskych štátoch vrátane Slovenska, rozšírili vedomosti o skutočnom prínose, účinnosti a bezpečnosti prechodu na inzulín Gla-300 u jedincov s nedostatočnou kontrolou DM2T na predchádzajúcej liečbe inzulínom NPH alebo bazálnymi inzulínovými analógmi.

Inzulín Gla-300 môže zlepšiť kontrolu glykémie bez prírastku hmotnosti a s nízkym výskytom hypoglykémie bez ohľadu na charakter predchádzajúcej terapie bazálnym inzulínom. Jedinci s nedostatočnou kontrolou DM2T, ktorí prechádzajú na inzulín Gla-300 z inzulínu NPH, vykazujú ešte o niečo väčší prínos na zníženie HbA_{1c} v porovnaní s jedincami na predchádzajúcej liečbe bazálnymi inzulínovými analógmi.²⁰

Literatúra

1. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, et al. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018;41(12): 2669–701.
2. Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm—2020 executive summary. *Endocr Pract*. 2020;26(1):107–39.
3. Becker RH, Dahmen R, Bergmann K, Lehmann A, Jax T, Heise T. 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*. 2015;38(4):637–43.
4. Becker RH, Nowotny I, Teichert L, Bergmann K, Kapitza C. Low within- and between-day variability in exposure to new insulin glargine 300 U/ml. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(3):261–7.
5. Ritzel R, Roussel R, Bolli GB, et al. Patient-level meta-analysis of the EDITION 1, 2 and 3 studies: glycaemic 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):859–67.
6. Wolnik B, Wiza D, Szczepanik T, Syta A, Klupa T. Switching from neutral protamine Hagedorn insulin to insulin glargine 300 U/ml improves glycaemic control and reduces hypoglycaemia risk: results of a multicentre, prospective, observational study. *J Diabetes Res*. 2020;2020:8751348.
7. Hidvegi T, Balogh Z, Vass V, Kovačcs G, Stella P. Insulin glargine 300 U/ml and insulin glulisine treatment in patients with type 2 diabetes: a noninterventional study of effectiveness in routine clinical practice. *Diabetes Ther*. 2020;11(2):467–78.
8. Prázný M, Flekac M, Jelínek P, Mašková J. Insulin glargine 300 units/ml effectiveness in patients with T2DM uncontrolled by basal insulin in real-life settings in the Czech Republic. *J Diabetes Mellit*. 2020;10:109–23.
9. Gourdy P, Bahloul A, Boulouf Z, Gouet D, Guerci B. Efficacy and safety of switching patients inadequately controlled on basal insulin to insulin glargine 300 U/ml: the TRANSITION 2 study. *Diabetes Ther*. 2020;11(1):147–59.
10. Kamenov Z, Pehlivanova V, Kuneva T, et al. Realworld effectiveness and safety of insulin glargine 300 U/ml in patients with T2D uncontrolled on NPH or premixed insulins as part of routine clinical practice in Bulgaria: ToUPGRADE study. *Diabetes Ther*. 2021;12(3):913–30.

11. Seufert J, Wiesli P, Fritsche A, et al. Switching the basal insulin to insulin glargine 300 U/ml in people with type 2 diabetes under basal insulin supported oral therapy: observational trial on effectiveness and safety. *Diabetes Obes Metab.* 2022;24(1):72–81.
12. Pscherer S, Fritsche A, Anderten H, Pegelow K, Seufert J, Pfohl M. Switching to insulin glargine 300 U/ml (Gla-300) after failure of advanced insulin therapy (IT) with other basal insulins (BI) in patients (Pts) with type 2 diabetes (T2DM) improved glycemic control [Abstract]. *Diabetes.* 2018;67(Supplement 1):2288-PUB.
13. Wieringa TH, de Wit M, Twisk JW, Snoek FJ. Improved diabetes medication convenience and satisfaction in persons with type 2 diabetes after switching to insulin glargine 300 U/ml: results of the observational OPTIN-D study. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2018;6(1): e000548.
14. Russell-Jones D, Dauchy A, Delgado E, et al. Take control: a randomized trial evaluating the efficacy and safety of self-versus physician-managed titration of insulin glargine 300 U/ml in patients with uncontrolled type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(7):1615–24.
15. Perez A, Carrasco-Sa´nchez FJ, Gonza´lez C, et al. Efficacy and safety of insulin glargine 300 U/ml (Gla-300) during hospitalization and therapy intensification at discharge in patients with insufficiently controlled type 2 diabetes: results of the phase IV COBALTA trial. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020;8(1): e001518.
16. Colin IM, Alexandre K, Bruhwylter J, Scheen A, Verhaegen A. Patient-reported outcomes with insulin glargine 300 U/ml in people with type 2 diabetes: the MAGE multicenter observational study. *Diabetes Ther.* 2020;11(8):1835–47.
17. Velojic-Golubovic M, Ciric V, Dimitrijevic M, et al. Clinical benefit of insulin glargine 300 U/ml among patients with type 2 diabetes mellitus previously uncontrolled on basal or premixed insulin in Serbia: a prospective, observational, single-arm, multicenter, real-world study. *Diabetes Ther.* 2021;12(7):2049–58.
18. European Medicines Agency. Toujeo: EPAR—Product Information. 2023. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/toujeoepar-product-information_en.pdf.
19. Bailey TS, Pettus J, Roussel R, et al. Morning administration of 0.4 U/kg/day insulin glargine 300 U/ml provides less fluctuating 24-h pharmacodynamics and more even pharmacokinetic profiles compared with insulin degludec 100 U/ml in type 1 diabetes. *Diabetes Metab.* 2018;44(1):15–21.
20. Wieland DM et al. Glycaemic Control in People with Type 2 Diabetes Mellitus Switching from Basal Insulin to Insulin Glargine 300 U/ml (Gla-300): Results from the REALI Pooled Database. *Diabetes Ther* (2023) 14:401–413. <https://doi.org/10.1007/s13300-022-01356-3>.