

Deintenzifikace na fixní směs inzulínu glargin a lixisenatidu jako cesta k moderní antidiabetické terapii osob s diabetes mellitus 2. typu

MUDr. Milan Flekač, Ph.D. | III. interní klinika VFN a 1. LF UK, Praha

Souhrn

Flekač M. Deintenzifikace na fixní směs inzulínu glargin a lixisenatidu jako cesta k moderní antidiabetické terapii osob s diabetes mellitus 2. typu. *Farmakoterapie* 2020;16(4):547–551.

V současné době máme k dispozici tzv. fixní kombinační injekční léčbu (FRC), což znamená, že pacient aplikuje jedním aplikátorem agonistu receptoru pro GLP-1 (GLP-1 RA) i bazální inzulínový analog pouze jedenkrát denně. Řada pacientů na intenzifikované inzulínové léčbě (IIT) nedosahuje cílových hodnot a kompenzace diabetu při složitém inzulínovém režimu s řadou omezení v běžném životě. Článek prezentuje zkušenost z reálné klinické praxe u osob, které byly léčeny IIT a převedeny na moderní režim FRC, tedy tzv. deintenzifikaci. V tomto případě byla použita fixní směs glarginu 100 U/ml a GLP-1 RA lixisenatidu, tedy IGlarLixi. Jedná se o retrospektivní analýzu dat z ambulantních záznamů. Během 3 měsíců došlo k poklesu HbA_{1c} o 2,3 mmol/mol (95% CI: –2,42 až –2,18), významně se snížila celková denní dávka inzulínu o 8,2 IU/den (98% CI: –14,2 až –2,2) a významně se zvýšil komfort pacientů snížením počtu aplikací za den i výskyt hypoglykemií. Deintenzifikace IIT tak má potenciál u řady osob s diabetes mellitus 2. typu zlepšit kvalitu života a komfort oproti zavedeným složitým inzulínovým režimům.

Klíčová slova

deintenzifikace, fixní kombinační injekční léčba, IGlarLixi, reálná praxe

Summary

Flekač M. Deintensification to a fixed mixture of insulin glargine and lixisenatide as a way to modern antidiabetic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Farmakoterapie* 2020;16(4):547–551.

At present, the so-called fixed-ratio combination therapy (FRC) is available, which allows to apply a GLP-1 receptor agonist (GLP-1 RA) and a basal insulin analogue together using one injector once a day. Many patients treated with multiple dose insulin therapy (MDI) do not meet the targets in spite of following complex insulin regimen with a number of limitations in everyday life. This article presents the real-life evidence in people who were treated with MDI in history and transferred to the FRC regimen, thus underwent deintensification. Fixed mixture of glargine 100 U/ml and GLP-1 RA lixisenatide, IGlarLixi, was used. It is a retrospective analysis of data from medical records. Within 3 months there was a slight decrease in HbA_{1c} by 2.3 mmol/mol (95% CI: –2.42 to –2.18), the total daily dose of insulin decreased significantly by 8.2 IU/day (98% CI: –14.2 to –2.2) and patient comfort was

significantly increased by reducing the number of applications per day and the incidence of hypoglycaemia decreased. Deintensification has a potential to improve quality of life and comfort in many people with type 2 diabetes mellitus overtreated by complex insulin regimens.

Key words

deintensification, fixed-ratio combination therapy, IGLarLixi, real life evidence

Úvod

Jedním ze základních cílů léčby osob s diabetes mellitus (DM) 2. typu je vedle prodloužení života také udržení či zlepšení kvality života s diabetem. Léčba diabetu, zejména injekční, jistě do kvality života a pohodlí pacientů významným způsobem negativně zasahuje. Zejména se jedná o situaci, kdy je nutné s ohledem na dlouhodobě neuspokojivou kontrolu diabetu přistoupit k revizi antidiabetické léčby intenzifikací, zvláště zahájením intenzifikované inzulinové terapie (IIT) u osob dosud léčených kombinací perorálních antidiabetik s maximálně jednou denní dávkou dlouhodobě působícího inzulinu. Ještě před několika lety byla iniciace IIT v této situaci jedinou možností.

Příchod agonistů receptoru pro GLP-1 (GLP-1 RA) do klinické praxe znamená významný přínos, mj. právě s ohledem na komplementární působení v kombinační léčbě s bazálním inzulinem. V současné době máme k dispozici nejen oddělené flexibilní podání obou antidiabetik, ale i tzv. fixní kombinační injekční léčbu (FRC), kdy si pacient aplikuje jedním aplikátorem GLP-1 RA i bazální inzulinový analog pouze jedenkrát denně. Právě přechod na FRC ve výše uve-

dené situaci selhávající léčby bazálním inzulinem a perorálními antidiabetiky je dnešní alternativou dřívější IIT.¹ Jak ukazují klinické studie, toto řešení představuje podobně účinný prostředek kontroly glykemie jako IIT, ale s významně vyšší bezpečností, tedy nižším výskytem hypoglykemie, jednoduchým školením pacienta edukátory, významným pohodlím (intenzifikace bez přidání vpichu) a minimálními nároky na selfmonitoring glykemií osobním glukometrem.² Řada pacientů na IIT nedosahuje cílových hodnot a kompenzace diabetu při složitém inzulinovém režimu s řadou omezení v běžném životě. Článek prezentuje zkušenost z reálné klinické praxe u osob, které byly léčeny IIT a byly převedeny na moderní režim FRC, tedy tzv. deintensifikaci. V tomto případě byla použita fixní směs glarginu 100 U/ml a GLP-1 RA lixisenatidu, tedy IGLarLixi (Suliqua).³

Retrospektivní analýza

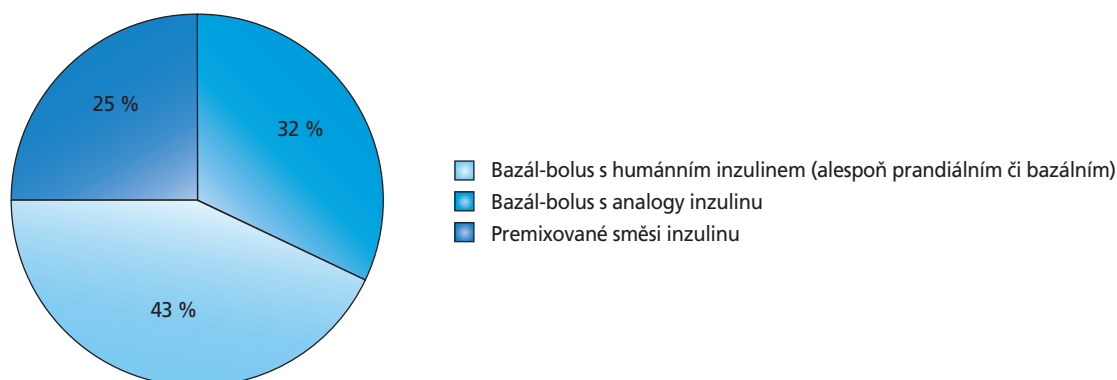
Jedná se o retrospektivní analýzu dat z ambulantních záznamů 30 osob s DM 2. typu (18 žen a 12 mužů), průměrného věku $68,5 \pm 10,8$ let, s dobou trvání diabetu $10,6 \pm 4,2$ let. Ostatní klinické charakteristiky jsou uvedeny v tabulce 1. Dvě osoby byly z důvodu dekompenzace diabetu během prvních 2 týdnů ze souboru vyřazeny a byl navrácen režim IIT (jejich data nebyla dále hodnocena).

43 % osob bylo před převedením na IGLarLixi léčeno režimem bazál-bolus s humánním inzulinem (alespoň prandiálním či bazálním), 32 % osob bylo léčeno režimem bazál-bolus výhradně analogy inzulinu a 25 % premixovanou směsí inzulinů (obrázek 1). 39 % osob bylo léčeno inzulinem v kombinaci s metforminem (medián celkové denní

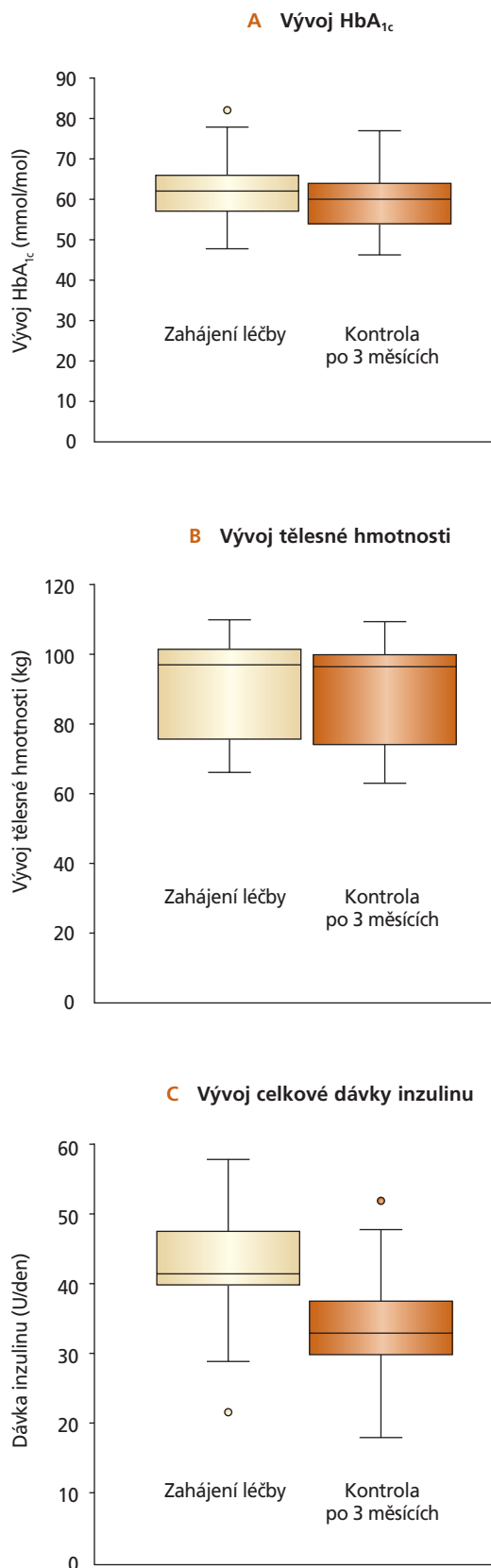
tabulka 1 Vývoj sledovaných parametrů od zahájení léčby IGLarLixi po 3 měsících

	Vstupní hodnota	Kontrola po 3 měsících	Rozdíl (95% CI)	p
HbA _{1c}	62,4 mmol/mol (5,5 %)	60,3 mmol/mol (7,4 %)	-2,25 (-3,83 až -0,67)	p < 0,05
Tělesná hmotnost	90,1 kg (13,9)	88,9 kg (14,1)	-1,18 (-2,69 až 0,35)	NS
BMI	31,5 kg/m ² (5,9)	31,1 kg/m ² (5,1)	-0,4 (-0,5 až 0,1)	NS
Potřeba inzulinu	0,47 IU/kg (0,06)	0,39 IU/kg (0,05)	-0,08 (-0,13 až -0,03)	p < 0,05
Celková dávka inzulinu	42,2 IU (8,0)	34,3 IU (7,4)	-7,8 (-13,7 až -1,9)	p < 0,05

obrázek 1 Zastoupení inzulinových režimů před deintensifikací



obrázek 2 Vývoj sledovaných parametrů od zahájení léčby IGLarLixi po 3 měsících



dávky metforminu byl 1 000 mg). Průměrný počet aplikací inzulínu za den byl před deintenzifikací 3,5 injekcí/den. Průměrná doba analýzy záznamů byla 88 dní (od zahájení léčby do první klinické kontroly na ambulanci). V mezidobí probíhala vždy telefonická či e-mailová konzultace klinického stavu a glykemií po 14 dnech od zahájení léčby IGLarLixi.

Převod na fixní směs glarinu a lixisenatidu probíhal ve všech případech ambulantní cestou, v den převodu byl vysazen krátkodobý inzulín před jídly, resp. ukončeno podávání premixované směsi inzulínů, a dle předchozí celkové dávky bazálního inzulínu (v souladu s SPC přípravku Suliqua) byla zahájena léčba iniciační dávkou 20, resp. 30 dávkovacích jednotek IGLarLixi jedenkrát denně. Zavedená terapie metforminem byla ponechána ve stejné dávce.

Pacienti obdrželi instrukce k titraci dávek. Titrace probíhala podle průměrné glykemie nalačno, jedenkrát týdně, vždy nejpozději za 2 týdny od převodu pacient kontaktoval lékaře telefonicky. Většina pacientů kontaktovala lékaře telefonicky jedenkrát týdně. Titrační schéma byla upravováno individuálně, od 2 do 6 jednotek jedenkrát týdně. Pacienti byli instruováni o měření glukometrem, minimálně jedenkrát denně ráno nalačno a vždy při obtížích suspektních z hypoglykemie. Pacienti byli na začátku instruováni, že v případech výskytu příznaků dekompenzace diabetu či při vysokých glykemiích při selfmonitoringu (vyšší než předchozí) mají kontaktovat lékaře ke stanovení dalšího postupu.

Laboratorní a klinická kontrola od zahájení léčby IGLarLixi proběhla cca po 3 měsících. Během této kontroly byla mj. analyzována data z osobních glukometrů pacientů, jak je běžné v klinické praxi. Během ambulantní kontroly byl hodnocen glykovaný hemoglobin (HbA_{1c}), celková denní dávka inzulínu a tělesná hmotnost, byl sledován výskyt nežádoucích účinků, zejména gastrointestinálních, a výskyt hypoglykemií (těžkých i mírných – pod 3,0 mmol/l) na základě údajů ze selfmonitoringu.

Výsledky

Žádný z pacientů nepřerušil terapii z důvodu výskytu gastrointestinálních nežádoucích účinků ani z důvodu dekompenzace diabetu či nespokojenosti s léčbou. Asi 21 % (6 osob) referovalo v úvodu mírný výskyt obtíží charakteru nauzey, která během dalšího sledování (asi po 4–6 týdnech) postupně vymizela. Pouze u dvou osob došlo v průběhu prvních 2 týdnů k významnému zvýšení glykemií, zejména postprandiálních, a byly proto převedeny zpět na IIT (data nebyla dále analyzována). Během 3 měsíců došlo k mírnému poklesu HbA_{1c} o –2,3 mmol/mol (95% CI: –2,42 až –2,18; $p < 0,05$) (obrázek 2). Tělesná hmotnost se snížila o –1,2 kg (95% CI: –2,1 až –0,3; $p < 0,05$) a celková denní dávka inzulínu významně poklesla o –8,2 IU/den (98% CI: –14,2 až –2,2; $p < 0,05$). Snížením počtu aplikací za den (z 3,5/den na 1/den) se výrazně zvýšil komfort pacientů (tabulka 1).

V průběhu 3 měsíců léčby nebyl dokumentován výskyt těžké hypoglykemie, pouze u 28,5 % pacientů byla dokumentována alespoň 1 hypoglykemie pod 3,0 mmol/l. Vý-

skyt hypoglykemií pod 3,0 mmol/l ve sledovaných 3 měsících byl u všech pacientů redukován v průměru o 45 ± 14 % oproti předchozím 3 měsícům terapie IIT (data byla získána analýzou záznamů glukometrů pacientů během 3 měsíců před a po zahájení léčby iGlarLixi).

Diskuse

Je zřejmé, že 93 % osob (28 z původních 30) indikovaných k deintenzifikaci na iGlarLixi ze změny profitovalo. Podle záznamů ze selfmonitoringu došlo k poklesu výskytu dokumentovaných hypoglykemií, zlepšení kvality života snížením počtu podkožních aplikací inzulínu při zachování či dokonce mírném zlepšení kontroly diabetu (dle HbA_{1c}) a mírném poklesu tělesné hmotnosti. Jedná se o data z reálné praxe, hodnocení výstupů je jistě zatíženo způsobem zpracování dat, jedná se o retrospektivní analýzu. Nicméně potvrzuje výsledky klinických studií srovnávajících IIT oproti kombinační injekční antidiabetické léčbě GLP-1 RA a bazálním inzulínem (obrázek 3). Tato moderní terapie by měla být v případě nutnosti intenzifikovat léčbu bazálním inzulínem preferována před přidáním prandiálního inzulínu, jak je uvedeno i ve společném algoritmu terapie pro DM 2. typu ADA (American Diabetes Association) a EASD (European Association for the Study of Diabetes) z roku 2019.⁴

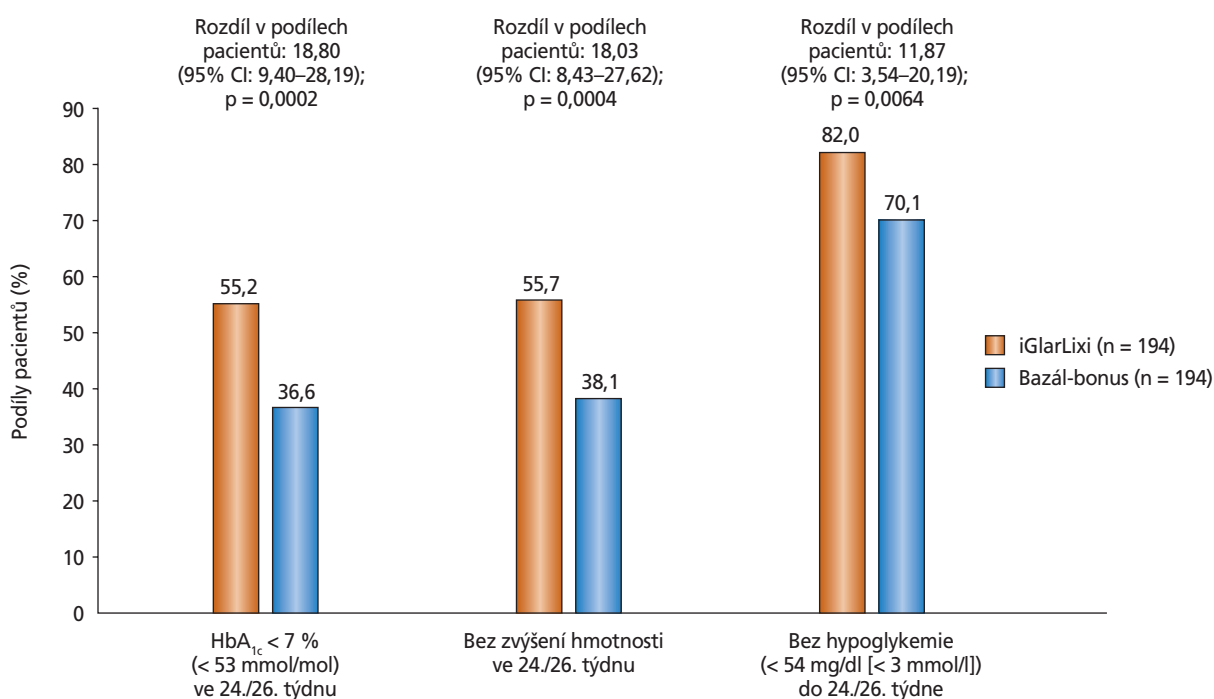
Postupy deintenzifikace nejsou v doporučeních zatím jednoznačně zpracovány, ale byly prezentovány zkušenosti z reálné praxe, které jsou poměrně konzistentní s výstupy klinických hodnocení.⁵ Pro rozhodnutí, u jakých pacientů indikovat převod na FRC, nejsou k dispozici jednoznačné

prediktory úspěchu, resp. selhání. Ze změny mohou pravděpodobně profitovat pacienti se zachovalou endogenní sekrecí inzulínu a s anamnézou hypoglykemií při IIT, dále pacienti, u nichž je zřejmé, že vynechávají aplikace prandiálního inzulínu, aplikují zcela neadekvátně (příliš nízká dávka bolusu, pozdní aplikace po jídle, časté zapominání aplikace bolusu) nebo neprovádějí strukturovaný selfmonitoring glukometrem.

C-peptid jako ukazatel endogenní sekrece inzulínu nebyl použit jako rozhodovací kritérium. Interpretace hodnot C-peptidu v případě zavedené léčby inzulínem je obtížná až nemožná, zejména v ambulantních podmínkách. V úvahu může být brána celková denní dávka inzulínu vypočtená na kg tělesné hmotnosti (v analyzovaném souboru byla v průměru 0,47 IU/kg tělesné hmotnosti). Obecně se uvádí, že nižší potřeba inzulínu znamená dávku pod 0,6 IU/kg tělesné hmotnosti. U takových pacientů lze většinou předpokládat zachovalou endogenní sekreci inzulínu.

V úvodní fázi převodu je možno alternativně k okamžitému ukončení léčby prandiálním inzulínem vysazovat bolusy postupně (např. redukovat na 50 % původní dávky a ponechat přechodně cca 1 týden v kombinaci s FRC a poté vysadit úplně). Vhodné je iniciální časté měření glukometrem (úvodní 2 týdny) a nutnost časné (telefonické či e-mailové) konzultace profilů glykemií (za 2 až 3 týdny od zahájení léčby). V dalším období při dosažení podobné či jen mírně horší kontroly glykemií je možno redukovat frekvenci selfmonitoringu glykemií. Titrace by měla být nastavena individuálně, většinou jedenkrát týdně k cílové glykémii nalačno (obdobně jako při léčbě bazálním inzulí-

obrázek 3 Srovnání účinnosti a bezpečnosti FRC iGlarLixi oproti režimu bazál-bolus (Podle 2)



nem samotným). Při konečné celkové dávce do 40 jednotek za den lze u iGlarLixi využít výhody aplikátoru s vyšší koncentrací GLP-1 RA (kde je fixní poměr 2 : 1, tzn. žlutý aplikátor s větším množstvím lixisenatidu oproti fixnímu poměru 3 : 1 v zeleném, kde je lixisenatidu méně) ve snaze o co nejvyšší dávku GLP-1 RA při co nejnižší dávce inzulínu.

Závěr

Kombinace GLP-1 RA lixisenatidu a bazálního inzulínového analogu glarginu v kombinací směsi je jistě přínosem pro klinickou praxi nejenom jako intenzifikace léčby bazálním inzulínem, ale má potenciál u řady osob s DM 2. typu zlepšit kvalitu života a komfort oproti zavedeným složitým inzulínovým režimům při zachování stejné, či dosažení dokonce lepší úrovně kompenzace diabetu.

Literatura

- 1 Haluzik M, Flekač M, Lengyel C, et al. Expert opinion on the therapeutic use of the fixed-ratio combination of insulin glargine 100 U/mL and lixisenatide: a central/eastern european perspective. *Diabetes Ther* 2020;11(4):1029–43.
- 2 Tabák AG, Anderson J, Aschner P, et al. Efficacy and safety of iGlarLixi, fixed-ratio combination of insulin glargine and lixisenatide, compared with basal-bolus regimen in patients with type 2 diabetes: propensity score matched analysis. *Diabetes Ther* 2020;11(1):305–18.
- 3 Suliqa – Souhrn informací o přípravku, 2019.
- 4 Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 Update to: 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* 2020;43(2):487–93.
- 5 Harreiter J, Kosi-Trebotić L, Lukas A, et al. Switch to combined GLP1 receptor agonist lixisenatide with basal insulin glargine in poorly controlled T2DM patients with premixed insulin therapy: a clinical observation and pilot study in nine patients. *Diabetes Ther* 2017;8(3):683–92.