

Semmelweis Egyetem, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest,¹ Medico-Eco Egészségügyi Szolgáltató, Budapest²

Humán inzulinról inzulinanalógra váltott 2-es típusú diabeteses betegek glykaemiás állapotának alakulása a humáninzulin-kezelés hosszának függvényében

Ferencz Viktória dr.,⁽¹⁾ Kovács Gábor dr.⁽²⁾

Összefoglalás

Bevezetés: Az intenzifikált inzulinkezelés 2-es típusú cukorbetegségben (T2DM) is hatékony kezelési forma. A jelen 9 hónapos prospektív, obszervációs vizsgálat célja a glykaemiás kontroll felmérése volt annak függvényében, hogy milyen hosszú humán intenzifikált inzulinkezelés után történt a humán inzulin–inzulinanalóg váltás. **Módszertan:** A vizsgálatba olyan betegek kerültek, akiknek a beválasztás időpontját megelőzően legfeljebb 4 hete kezdtek humán intenzifikált inzulinkezelést adni. Glykaemiás értékeik alapján a követési idő alatt a betegeket vagy átváltották bázisinzulin-analógra (100 E/ml glargin inzulinra [Gla-100]) alapozott intenzifikált kezelésre, vagy végig meghagyták őket a humán inzulinnal végzett intenzifikált kezelésen. A 3., a 6. és a 9. hónapban átváltott (1., 2. és 3. elemzési csoport), valamint a 9. hónap után is humán intenzifikált inzulinkezelésen hagyott betegek (4. csoport) adatait hasonlították össze. **Eredmények:** A bevont 1192 betegből 907 beteg glykaemiás adatait lehetett elemezni. A legkorábban (a bevonás után 3 hónappal) átváltott, és így leghosszabb Gla-100 alapú intenzifikált inzulinkezelésben részesülők átlagos (\pm SD) relatív HbA_{1c}-csökkenése ($-23,41 \pm 10,85\%$) szignifikánsan nagyobb volt, mint a végig humán intenzifikált inzulinkezelésben részesülőké ($-20,41 \pm 14,64\%$; $p=0,05$). A 8% alatti HbA_{1c}-célértéken lévők aránya a 3. hónapban átváltottak körében a 33,5%-ról 78,4%-ra, míg a 6 hónapban átváltottak körében 37,0%-ról 93,5%-ra növekedett a váltást követő 3 hónapban. A 3. hónapban átváltottak csoportjában a nem súlyos hypoglykaemiás események incidenciája a humánbázisinzulin-kezelés alatt 0,21 esemény/beteghét, az bázisinzulinanalóg-kezelés alatt 0,06 esemény/beteghét volt ($p<0,001$). **Következtetés:** A vizsgálat 9 hónapja alatt az újonnan intenzifikált humáninzulin-kezelésre állított betegek mintegy egyharmadát váltották át Gla-100 alapú intenzifikált inzulinkezelésre. A leghosszabb időtartamú inzulinanalóg-kezelés szignifikánsan jobb glykaemiás állapottal járt, mint a humáninzulin-kezelés. Inzulinanalóg-kezelés alatt a hypoglykaemiás események is ritkábban fordultak elő. Mindezek alapján az intenzifikált inzulinanalóg-kezelésre való korai áttérés előnyt jelenthet a diabeteses betegek számára.

■ **Kulcsszavak:** 2-es típusú diabetes mellitus, hosszú hatású inzulinanalóg, glargin inzulin

Glycemic control of type 2 diabetic patients switched from Human to analogue basal-bolus insulin, in relation with the duration of the human insulin treatment

Summary: Introduction: Intensive conventional insulin treatment (ICT) is an effective treatment for type 2 diabetic patients. The aim of this 9-month prospective non-interventional study was to assess the relationship between glycemic control and the duration of human basal insulin treatment after which analogue basal treatment was begun. **Methodology:** The included patients had been treated with human ICT for up to 4 weeks at the time of inclusion. Based on their glycemic results, the patients were switched to 100 U/ml insulin glargine (Gla-100) based analogue ICT during the follow-up or continued on human ICT. The patients were compared according to the time of their switch at 3 or 6 or 9 months (analysis groups 1, 2 and 3) or were maintained on human ICT (group 4). **Results:** Overall 1192 patients were included and 907 patients' glycemic data could be analysed. The mean (\pm SD) relative decrease in HbA_{1c} levels of patients who were switched at 3 months and were treated with Gla-100 based analogue ICT for the longest period was significantly larger than of those who were treated with human ICT for the whole study period ($-23.41 \pm 10.85\%$ vs. $-20.41 \pm 14.64\%$; $p=0.05$). The proportions

of patients with $<8\%$ HbA_{1c} levels who were switched at 3 and 6 months increased impressively in the following 3 months after the switch: from 33.5% to 78.4% and from 37.0% to 93.5%, respectively. The incidence rate of non-severe hypoglycemic events in the group of patients switched at 3 months decreased significantly from 0.21/patient-week during the human ICT to 0.06/patient-week during the Glu-100 based analogue ICT. **Conclusion:** About one third of the patients who were set to human ICT treatment were switched to analogue basal insulin treatment during this 9-month study. The longest analogue insulin treatment was associated with significantly better glycemic control than human insulin treatment. Hypoglycemic event incidence was lower during the analogue basal insulin treatment. Therefore early switch to analogue insulin may be beneficial for the patients with diabetes mellitus.

■ **Key words:** diabetes mellitus type 2, long acting insulin, insulin glargine

DIABETOLOGIA HUNGARICA 26 (Nº4) 227–236. 2018. október

DOI: 10.24121/dh.2018.13

Rövidítések

CI: konfidenciaintervallum (confidence interval); **Gla-100:** glargin inzulin 100 E/ml; **ICT:** intensive conventional insulin treatment; **OAD:** orális antidiabetikum; **SD:** standard szórás (standard deviation)

Az 1-es típusú diabetesben az intenzifikált inzulinkezelés evidencia, de 2-es típusú cukorbetegségben (T2DM) is hatékony kezelési forma az arra alkalmas páciensek számára. Természetesen az utóbbi betegcsoportban a betegség stádiuma, az anyagcsere-állapot minősége, társbetegségek és szövődmények fennállása, a páciens alkalmassága a kezelési célokat és módot is meghatározó tényező. T2DM-ben az orális antidiabetikus kezelés elégtelenné válásakor bázisinzulin hozzáadása, azaz BOT (Basal insulin supported Oral Therapy) vagy GLP-1-receptor-agonisták alkalmazása lehet eredményes (korábban közepes vagy hosszú hatású humán készítményt, ma általában hosszú hatású bázisinzulint alkalmazunk). A napi kétszer adandó ún. konvencionális inzulinkezelés (humán vagy analóg készítmény formájában), vagy a kezelés további intenzifikálásaként háromszori inzulinadás (pl. reggel, délben humán gyors hatású, este premix készítmény, vagy háromszor adott előkevert inzulinanalóg) is eredményes lehet. Különösen azon esetekben, ahol a valódi intenzifikált inzulinkezelés nem kivitelezhető.¹

A humán inzulinok korlátai jól ismertek. A gyors hatású készítmények hatáskezdeté, hatáscsúcsa és hatástartama sincs szinkronban a beadást követő étkezés vércukoremelő dinamikájával. Optimalizálni csak az inzulin-étkezés kivárási idő növelésével, a főétkezések közötti kis étkezések beállításával, viszonylag merev napirenddel lehet. A napi egyszer vagy kétszer bázishatást biztosító, közepes hatástartamú NPH (Neutralis Protamin

Hagedorn) inzulinok jelentős inter- és intraindividuális variabilitásuk, kedvezőtlen hatáscsúcsuk miatt ugyancsak nem felelnek meg az ideális báziskészítménnyel szemben támasztott elvárásnak. Holott az intenzifikált kezelés célja az egészséges inzulinelválasztás lehető legjobb utánzása lenne. Ezek a klinikai problémák alapozták meg az inzulinanalógok kutatását és fejlesztését.²

Számos randomizált kontrollált tanulmány, metaanalízis támasztja alá az inzulinanalógok előnyeit a humán készítmények alkalmazásával szemben hasonló glykaemiás eredményesség mellett mind 1-es, mind 2-es típusú cukorbetegben.

Jobb prandialis kontrollt, kevesebb éjszakai hypoglykaemiát igazoltak mindkét betegcsoportban az analógterápia során.^{3,4,5} A metaanalízisek túlnyomó többsége is megerősíti az inzulinanalóg-kezelési rendszerek jobb hatását a postprandialis kontrollra, a hypoglykaemia előfordulására és a testsúly alakulására.^{6,7,8,9}

Klinikailag releváns általános glykaemiás előnyt az elemzések ugyan mindmáig nem bizonyítottak, a való élet gyakorlatát tükröző obszervációs vizsgálatokban viszont jobb glykaemiás kontrollt sikerült elérni, mint humán kezelési rendszerekkel.¹⁰

Egy hazai vizsgálatban 1474 T2DM-es, intenzifikált kezelésben részesülő betegben NPH-inzulin bázisanalógra (detemirre) váltása a 24 hetes megfigyelés során szignifikáns anyagcsere-javulást eredményezett, kevesebb hypoglykaemiás esemény és a kisebb mértékű testtömeg-csökkenés kíséretében.¹¹

További megerősítő adatokat hozott a humán inzulinokról analóg intenzifikált rezsimre történt áttérés során a LANDSCAPE-HU obszervációs vizsgálat is.¹² A 99 magyarországi centrumot érintő, nyílt, prospektív, 6 hónapos obszervációs vizsgálatba 683 1-es típusú, 2661 2-es típusú, a korábbi inzulinrezsimmel rossz anyagszere-állapotú beteget vontak be. A glargin és glulizin inzulin-nal folytatott intenzifikált inzulinkezelés mindkét diabestípusban javította a glykaemiás kontrollt, csökkentette a hypoglykaemiák előfordulását és javította a kezeléssel kapcsolatos elégedettséget. Hasonló eredményeket hozott a nagy populáción végzett nemzetközi felmérés is.¹³

Az obszervációs vizsgálatok eredményei alátámasztják a kezelésen belüli bázis-bolus arányok fontosságát is, hozzájárulva a napi klinikai gyakorlat és eredményesség javulásához.¹⁴

A hypoglykaemia-kockázat csökkenése, a test-súly mérséklése a kezelés biztonságának és hatékonyságának fontos eleme, de jelentős mértékben befolyásolja a betegek életminőségét, együttműködését és a kezelés költséghatékonyságát is. *Shah és munkatársai* az A1chieve study keretében 66 726 betegen az analógkezelés mellett jobb életminőségi pontszámokat találtak, mint a kontrollcsoportban.¹⁵ Az inzulinadagolás egyszerűsége és biztonságossága további tényező a páciens biztonsága, együttműködése, életminősége szempontjából. A T2DM inzulinkezelése során egyazon beteg terápiás „karrierje” kezdődhet a BOT kezeléssel, majd folytatható humáninzulin- és inzulinanalóg-terápiával is. A kezelésváltások számos technikai hiba lehetőségét küszöbölik ki, és egyszerűbb edukációt jelent, ha a betegnek lehetősége van mindvégig azonos adagolótolat használni. A páciensek körében nagyon népszerűek az előretöltött eszközök.¹⁶

Az obszervációs vizsgálatok jól kiegészítik a randomizált, kontrollált vizsgálatok eredményeit, nagyobb pácienskör vizsgálatával szolgáltatnak adatokat a kezelési mód eredményességéről, biztonságosságáról, költséghatékonyságáról.

Vizsgálatunk célja az elért glykaemiás kontroll felmérése volt annak függvényében, hogy milyen hosszú humán intenzifikált kezelés után történik a humán inzulin-inzulinanalóg váltás. Ezenkívül felmértük, hogy milyen volt a hypoglykaemiás események gyakorisága, és mennyire könnyű volt a Solostar inzulintoll használata a betegek számára.

Módszertan

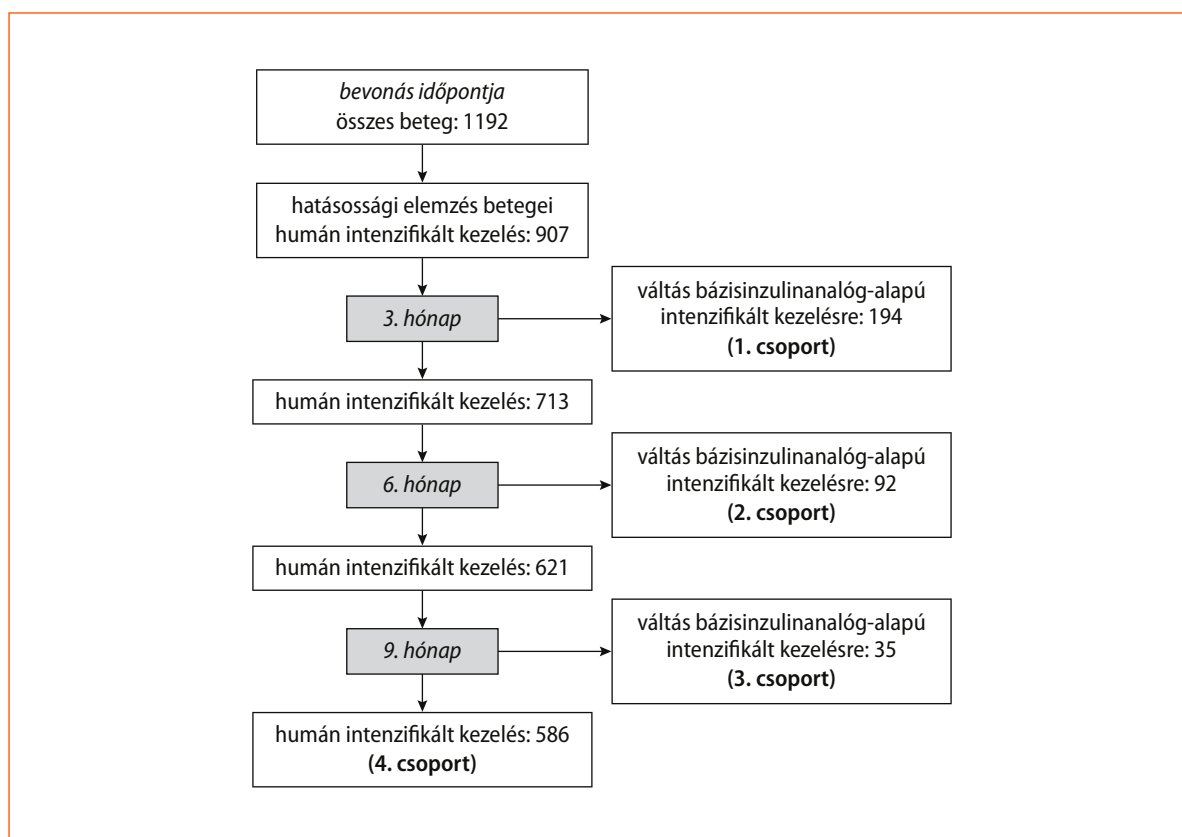
Prospektív, beavatkozással nem járó, 9 hónapos vizsgálatot végeztünk 40. életévüket betöltött, 2-es típusú diabetesben szenvedő betegek bevonásával, akik intenzifikált humáninzulin-kezelést igényeltek, és akiknek a beválasztás időpontját megelőzően legfeljebb 4 hete kezdtek intenzifikált humáninzulin-kezelést alkalmazni (Insuman Basal Solostarral és Insuman Rapid Solostarral). A vizsgálatba nem lehetett bevonni a fenti készítményre túlérzékeny, valamint terhes, szoptató vagy a vizsgálat ideje alatt teherbe esni szándékozó nőbeteget, és olyan beteget, akinek kérdéses volt a vizsgálat tervezett időtartama (39 ± 9 hét) alatti követhetősége. A vizsgáló orvos döntött arról a 9 hónapos követési idő alatt, hogy a beteg glykaemiás értékeinek alakulása alapján bázisinzulin-analógra (100 E/ml glargin inzulinra, Gla-100) alapozott intenzifikált kezelésre váltja őt, vagy meghagyja a humán inzulin-nal végzett intenzifikált kezelésen a 9. hónap után is. A bevont betegek demográfiai, kórelőzményi és kezelési előzményi adatait, glykaemiás értékeit, testsúlyát, aktuális kezelési adatait, valamint a hypoglykaemiák (külön az elhárításához külső segítséget igénylő súlyos és az előbbi kritériumot nem teljesítő nem súlyos hypoglykaemiák) előfordulását rögzítettük. A betegek a 2–4. vizit valamelyikén kérdőívet töltöttek ki a Solostar inzulintoll használatáról, többek között annak alkalmazhatóságáról.

A vizsgálat 4 vizitból állt, amelyek között 13 ± 3 hét telt el. A biztonságossági elemzésbe mindazon betegeket bevontuk, akiket beválasztottak (biztonságossági populáció, $N=1192$). A hatásossági elemzésbe a biztonságossági populáció azon beteget kerültek (hatásossági populáció, $N=907$), akiknek:

1. a 2., a 3. és a 4. viziten rendelkezésre állt adat a bázis- és a prandialis inzulinkezelésről;
2. legalább az 1. és a 4. viziten, valamint az bázisinzulin-analógra váltott betegek esetében az átváltási és az azt követő viziten rendelkezésre állt a HbA_{1c} -adata;
3. bázisinzulin-analóggként Gla-100-at kaptak.

A hatásossági populáción belül 4 elemzési csoportot képeztünk aszerint, hogy átváltották-e őket bázisinzulin-analógra (Gla-100), és ha igen, mikor (1 ábra):

1. a vizsgálat 3. hónapjában (V2 viziten) átváltott betegek csoportja ($N=194$);



1. ábra. A betegek diszpozíciója

2. a vizsgálat 6. hónapjában (V3 viziten) átváltott betegek csoportja (N=92);
3. a vizsgálat 9. hónapjában (V4 viziten) átváltott betegek csoportja (N=35);
4. a vizsgálat lezárásakor (V4 vizit után) is humán bázisinzulinnal kezelték csoportja (N=586).

A Solostar inzulintoll használatáról szóló kérdőívet 444 beteg töltötte ki. A vizsgálat 2012. január és 2014. augusztus között zajlott.

A folytonos változók bemutatására esetszámot, átlagot és szórást, a kategoriális változókra esetszámot és gyakoriságot használtunk. Az alkalmazott statisztikai próbákat az egyes összehasonlításoknál adtuk meg. Az adatok normalitását Kolmogorov–Szmirnov-tesztel ellenőriztük.

A vizsgálatot az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásügyi Bizottsága 2011. június 29-én engedélyezte (15445-0/2011-EKU).

Eredmények

Kiindulási és kórelőzményi adatok

A hatásossági populáció 49,3%-a volt férfi (az elemzési csoportonkénti bontást l. az 1. táblázatban).

A betegek átlagos \pm SD életkora $60,65\pm 9,58$ év volt a vizsgálatba való bevonáskor, míg a 2-es típusú diabetes mellitus diagnózisát közel 10 évvel korábban, átlagosan $51,52\pm 9,92$ éves korban állították fel. A betegek 45,1%-a volt mentes mind a micro-, mind a macrovascularis szövődménytől, és összességében 33,0%-uk szenvedett microvascularis, 21,9%-uk pedig macrovascularis szövődményben. A betegek 24,6%-a kapott már a betegsége lefolyása során inzulinkezelést: az arány a 2. elemzési csoportban volt a legalacsonyabb és a 3. csoportban a legmagasabb (sorrendben 16,3% és 35,3%).

1. táblázat. Kórelőzményi adatok és a kiindulási HbA_{1c} az egyes elemzési csoportokban

Változók	1. csoport (N=194)	2. csoport (N=92)	3. csoport (N=35)	4. csoport (N=586)	Összesen (N=907)
Férfi/nő arány (%)	50/50 [2]	47/53 [0]	50/50 [1]	49/51 [7]	49,3/50,7 [10]
A betegek életkora (év) elemzési csoportonként a bevonás időpontjában – átlag±SD	59,46±9,70 [14]	57,76±8,23 [3]	60,00±9,93 [2]	61,51±9,60 [14]	60,65±9,58 [33]
A betegek életkora (év) a diabetes mellitus diagnózisának felállításakor – átlag±SD	49,52±9,32 [17]	48,45±8,35 [4]	50,44±10,34 [3]	52,70±10,12 [25]	51,52±9,92 [49]
Microvascularis szövődmények aránya (%)	38,0 [7]	34,1 [1]	34,4 [3]	31,1 [33]	33,0 [44]
Macrovascularis szövődmények aránya (%)	19,8 [7]	22,0 [1]	18,8 [3]	22,8 [33]	21,9 [44]
A bevásztást megelőző inzulinkezelés aránya (%)	24,2 [2]	16,3 [0]	35,3 [1]	25,4 [7]	24,6 [10]
HbA _{1c} (%) az 1. vizit időpontjában – átlag±SD	9,40±1,51 [0]	9,20±1,30 [0]	9,37±1,16 [0]	9,65±1,90 [0]	9,54±1,75 [0]
Testtömegindex (kg/m ²) – átlag±SD	32,11±4,99 [3]	31,01±4,23 [3]	29,89±4,50 [2]	31,42±5,32 [17]	31,47±5,13 [25]

[hiányzó adatok száma]

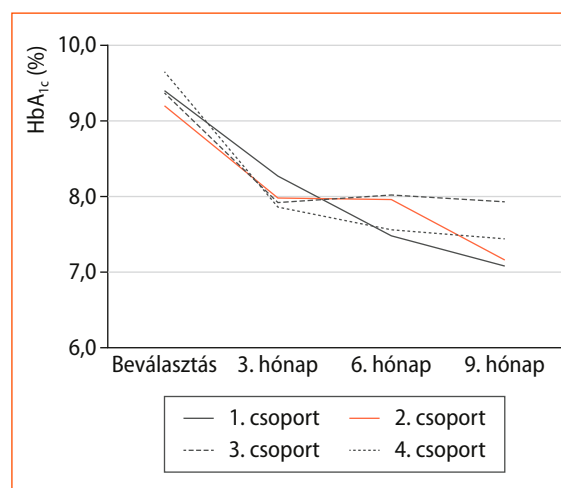
A bevonáskor mért HbA_{1c}-szint átlagosan 9,54±1,75% volt: a legalacsonyabb a 2. (9,20±1,30%), a legmagasabb a 4. elemzési csoportban és (9,65±1,90%).

A glykaemiás állapot változása

A HbA_{1c}-szint mind a négy elemzési csoportban folyamatosan csökkent a vizsgálat eleje és vége között (2. ábra). A vizsgálat végéig humán bázisinzulinnal kezelt 3. és a 4. elemzési csoportot összevonva nem lehetett szignifikáns különbséget kimutatni a 3. hónapban (1. elemzési csoport), 6. hónapban átváltott (2. elemzési csoport) és a végig humán bázisinzulinnal kezelt betegek (3. és 4. elemzési csoport) HbA_{1c}-szintjének abszolút csökkenése között (az átlagos±SD csökkenés az 1., a 2. és az összevont 3–4. csoportban sorrendben –2,33±1,44%, –2,04±1,31%, –2,30±3,69% volt). A HbA_{1c} csökkenésének a kiindulási értékhez viszonyított relatív mértékét vizsgálva és ezt összehasonlítva a fenti csoportok között, a különbség szignifikánsnak mutatkozott (az egyes csoportokban a csökkenés sorrendben –23,41±10,85%, –20,96±11,01% és –20,41±14,64%, p=0,009). A post hoc teszt eredménye szerint a csoportok páronkénti összehasonlításában a legkorábban átváltott 1. csoport és a vizsgálat végéig humán

bázisinzulinnal kezelt összevont 3–4. csoport relatív HbA_{1c}-csökkenése között szignifikáns különbség mutatkozott (–3,01%, a 95%-os konfidenciaintervallum: –5,31 és –0,71, p=0,05) (2. és 3. táblázat).

Figyelemre méltó időbeni alakulást mutat az egyes elemzési csoportokban a 8% alatti HbA_{1c}-célértéket elérő betegek aránya (3. ábra). A legkorábban átváltott 1. elemzési csoportban fordultak

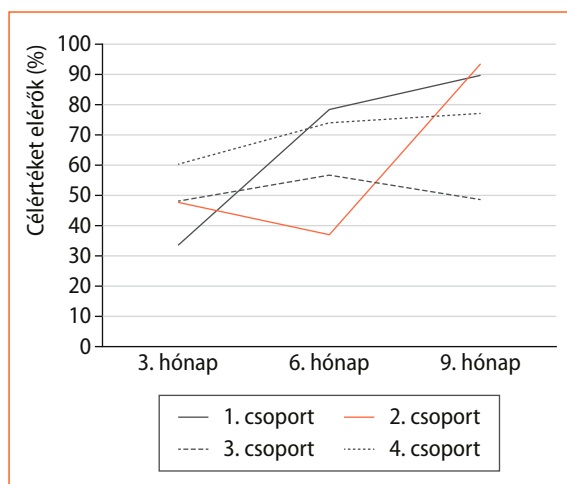


2. ábra. A HbA_{1c}-szint időbeni alakulása az egyes elemzési csoportokban

2. táblázat. A HbA_{1c} abszolút és relatív változása az egyes elemzési csoportokban az 1. és 4. vizit között

	1. csoport (N=194)	2. csoport (N=92)	3. és 4. csoport (összevonva) (N=621)	Statisztika*
A HbA _{1c} -szint abszolút változása (százalékpont) – átlag±SD	-2,33±1,44	-2,04±1,31	-2,30±3,69	NS
A HbA _{1c} -szint relatív változása (a kiindulási érték százalékában) – átlag±SD	-23,41±10,85	-20,96±11,01	-20,41±14,64	p=0,009

* Welch-teszt

**3. ábra.** A HbA_{1c} <8% célértéket elérők arányának időbeni alakulása az egyes elemzési csoportban

elő legalacsonyabb arányban (33,5%) a célértéken lévő betegek az első átváltási alkalmat jelentő 3. havi viziten. A 6. havi viziten viszont már ebben az elemzési csoportban volt a legmagasabb a célértéken lévő betegek aránya (78,4%). A 6. havi viziten

3. táblázat. A HbA_{1c} relatív változásának páronkénti összehasonlítása az elemzési csoportok között

	Különbség	Statisztika*
1. vs. 2. csoport (95%-os CI)	-2,46 (-5,75; 0,84)	NS
1. vs. összevont 3–4. csoport (95%-os CI)	-3,01 (-5,31; -0,71)	p=0,05
2. vs. összevont 3–4. csoport (95%-os CI)	-0,55 (-3,62; 2,51)	NS

* Dunnett C post hoc teszt

Gla-100 alapú intenzifikált kezelésre váltott betegek csoportjában a célértéken lévő aránya ehhez hasonlóan alakult: míg az átváltás időpontjában még a legalacsonyabb volt az arány a csoportok között (37,0%), addig a következő viziten a legmagasabb lett (93,5%). A vizsgálat végén átváltott 3. elemzési csoport esetében a célértéket elérők aránya alig változott a vizsgálat alatt, sőt a megelőző vizithez képest még csökkent is kissé, ami valószínűsíthetően összefüggött azzal, hogy a kezelőorvos végül az analóginzulin-kezelésre való átváltás mellett döntött. A fentiekkel ellentétben a vizsgálat befejezése

4. táblázat. A 3., a 6. és a 9. havi viziten analóg bázisinzulinra váltott és ugyanezen viziteken humán bázisinzulinral tovább kezelt betegek átlagos HbA_{1c}-szintje

Időpont	Csoportok	HbA _{1c} -szint (%) átlag±SD	Statisztika*
A 3. hónapban	humáninzulin-kezelésen hagyott betegek	7,88±0,99	p<0,001*
	analóg bázisinzulinra váltott betegek	8,27±1,06	
A 6. hónapban	humáninzulin-kezelésen hagyott betegek	7,59±1,02	p<0,001*
	analóg bázisinzulinra váltott betegek	7,96±0,68	
A 9. hónapban	humáninzulin-kezelésen hagyott betegek	7,44±0,93	p<0,001*
	analóg bázisinzulinra váltott betegek	7,93±0,97	

* Mann-Whitney U-próba

után is humánbázisinzulin-kezelésen hagyott betegek között már a 3. havi viziten is a legmagasabb volt a célértéken lévő betegek aránya, és ez az arány a vizsgálat alatt folyamatosan nőtt. Ez a körülmény vélhetően szerepet játszott abban a döntésben, hogy az alkalmazott inzulin típusát nem módosították.

A fenti eredményekkel összhangban mindhárom utánkövetési viziten statisztikailag szignifikáns mértékben magasabb volt az adott viziten Gla-100 alapú intenzifikált kezelésre váltott betegek átlagos HbA_{1c}-szintje az adott viziten humánbázisinzulin-kezelésen hagyott betegek átlagos értékéhez képest (4. táblázat).

Váltás Gla-100 alapú intenzifikált kezelésre

A vizsgálatban 2 olyan beteg vett részt, akinek a bázis- és a prandialis inzulinját nem egyszerre váltották át analógkészítményre (1 betegnél a bázis-, 1 betegnél pedig a prandialis inzulint váltották át korábban), 1 betegnek csak a prandialis inzulinját váltották inzulinanalógra, 10 beteg esetében pedig csak a bázisinzulin váltására került sor. Az összes többi, inzulinanalógra váltott beteg bázis- és prandialis inzulinját ugyanazon a viziten cserélték analógra. (A betegek elemzési csoportba sorolását a bázisinzulin váltása és a váltás időpontja határozta meg.)

A bázisinzulin váltásakor mindhárom elemzési csoportban a magas HbA_{1c}-érték és a magas postprandialis vércukorérték volt a vezető terápiaváltási ok. Az okok megoszlását elemzési csoportonként az 5. táblázat mutatja (egy betegnél többféle okot is megjelölhettek).

A betegek kiinduláskor magas testtömegindexe (1. táblázat) csak minimális mértékben csökkent a 9 hónapos megfigyelési idő alatt, és a csökkenés a vizsgálati csoportok között nem különbözött statisztikailag szignifikánsan (6. táblázat).

A hypoglykaemiás események száma és incidenciája

A biztonságossági populációban az egyes vizitek közötti periódusokban folyamatosan csökkent a nem súlyos hypoglykaemiás események száma: a vizitek közötti három vizitperiódusban sorrendben 1145, 880 és 734 esemény fordult elő. Az eseménytől mentes betegek aránya lényegében változatlan maradt, az egyes vizitperiódusokban

5. táblázat. Az analóg bázisinzulinra váltás megadott indokai

Választott indokok*	1. csoport	2. csoport	3. csoport
Emelkedett HbA _{1c} -érték	81,6%	73,9%	74,3%
Magas postprandialis vércukorértékek	65,3%	71,7%	68,6%
Éjszakai hypoglykaemia	31,6%	41,3%	31,4%
Nappali hypoglykaemia	19,5%	14,1%	20,0%
Egyéb	6,3%	4,3%	5,7%

* a kezelőorvos egy betegnél több választ is megadhatott

6. táblázat. A testtömegindex változása

Csoportok	A testtömeg-index változása (kg/m ²) átlag±SD	Összehasonlító statisztika szignifikancia-szintje
1. csoport	-0,32±1,99	p=0,092*
2. csoport	-0,28±1,44	
3. és 4. csoport	-0,04±2,05	

* Kruskal-Wallis-próba

sorrendben 66,3%, 67,7% és 67,9% volt. Az egyes vizitperiódusokban folyamatosan csökkent a súlyos hypoglykaemiás események száma is: sorrendben 54, 31, 11 esemény fordult elő.

A teljes vizsgálati populációt alapul véve a nem súlyos hypoglykaemia incidenciá-sűrűsége a humán intenzifikált kezelés alatt 0,10 esemény/beteghét, a Gla-100 alapú intenzifikált kezelés alatt 0,06 esemény/beteghét volt. Külön elemzés tárgyát képezte a 1. csoportban, mint a leghosszabb ideig Gla-100 alapú intenzifikált kezelésben részesülő betegek nem súlyos hypoglykaemiás eseményeinek összehasonlítása a humáninzulin- és az inzulinanalóg-kezelés

7. táblázat. A nem súlyos hypoglykaemiás események incidenciá-sűrűsége az 1. elemzési csoportban a humán és az analógbázisinzulin-kezelés ideje alatt

	Incidencia-sűrűség, átlag±SD (esemény/beteghét)	t-teszt
Humánbázisinzulin-kezelés alatt	0,21±0,29	p<0,001
Analógbázisinzulin-kezelés alatt	0,06±0,10	

alatt. A intenzifikált humáninzulin-kezelés alatt az átlagos incidencia-sűrűség 0,21 esemény/beteghét volt, míg a Gla-100 alapú intenzifikált kezelést alatt 0,06 esemény/beteghét: a csökkenés statisztikailag szignifikánsnak bizonyult (7. táblázat).

Betegelégedettség

A hatásossági populáció betegek betegelégedettségi kérdőívet tölthettek ki a Solostar inzulinról a 2–4. vizit valamelyikén. A betegek a Solostar toll használatának egyszerűségéről kaptak kérdéseket, és azt 1–5 közötti pontszámmal kellett értékelniük, ahol az 5 jelentette a legkönnyebb használhatóságot. A kérdésekre 438 beteg válaszolt. Egy beteg kivételével, aki 1-esre értékelte a különböző inzulinokat tartalmazó Solostar tollak elkülöníthetőségét, a betegek minden értékelési szempontra 2-es vagy annál jobb pontot adtak, és minden kérdésre a pontszámok több mint 90%-a 4-es vagy 5-ös lett. A legnagyobb átlagos pontszámot (4,85 pontot) a dózis kiválasztása és a különböző inzulinokat tartalmazó Solostar tollak elkülöníthetősége kapta, a legalacsonyabbat (4,66 pontot) pedig az, hogy mennyire könnyen hallható és érezhető a beállítást jelző kattánás (8. táblázat).

Összefoglalás, megbeszélés

Az intenzifikált inzulinkezelés 2-es típusú cukorbetegségben (T2DM) is hatékony kezelési forma

az arra alkalmas páciensek számára, de számos tényező határozza meg a kezelési célokat és módszereket. A humán inzulinok alkalmazási korlátai jól ismertek, ugyanakkor több metaanalízis is megerősítette az inzulinanalóg-kezelési rendszerek jobb hatását a postprandialis kontrollra, a hypoglykaemia előfordulására és a testsúly alakulására.^{6,7,8,9} Vizsgálatunk célja a glykaemiás kontroll és a hypoglykaemia-gyakoriság felmérése volt aszerint, hogy milyen hosszú intenzifikált humáninzulin-kezelést kapott a beteg a humán inzulin–inzulinanalóg váltás előtt. Felmértük, hogy mennyire könnyű a Solostar inzulinról használatát.

A vizsgálatba olyan betegek kerülhettek, akik 40. életévüket betöltötték, a beválasztáskor legfeljebb 4 hete kaptak intenzifikált inzulinkezelést humán inzulinok (Insuman Rapid Solostar vagy Insuman Basal Solostar) alkalmazásával. Az elemzések többségét az bázisinzulin váltásának időpontja szerint képezett elemzési csoportra bontva végeztük el.

Hatásossági végpontra 907 beteg adatait elemeztük, közülük 192-t a bevonást követő 3 hónappal (1. csoport), 92-öt a bevonás után 6 hónappal (2. csoport), 35-öt a bevonás után 9 hónappal (3. csoport) váltottak át bázisinzulin-kezelésre, míg 586 beteg inzulinkezelése (4. csoport) a 9 hónapos megfigyelési idő végén is humán bázisinzulinra alapult.

A bevonáskor az átlagosan 60,65 éves betegek átlagosan 9 éve szenvedtek 2-es típusú cukorbetegségben, és közel egynegyedük részesült korábban inzulinkezelésben.

8. táblázat. A betegelégedettségi kérdésekre adott értékelések megoszlása (a nagyobb pontszám könnyebb használhatóságot jelez)

	1 pont	2 pont	3 pont	4 pont	5 pont	Átlag
Mennyire könnyen tudja kiválasztani a dózist?	–	–	1,8%	11,6%	86,5%	4,85
Mennyire könnyen tudja korrigálni a rosszul beállított dózist?	–	–	2,5%	21,9%	75,6%	4,73
Mennyire könnyen tudja leolvasni az inzulin dózist?	–	0,7%	3,4%	18,7%	77,2%	4,72
Mennyire könnyen hallható és érezhető az a beállítást jelző kattánások?	–	0,5%	3,2%	26,5%	69,9%	4,66
Mennyire könnyen tudja befecskendezni az inzulint?	–	0,7%	4,6%	20,8%	74,0%	4,68
Mennyire könnyen tudja egyenletesen beadni az injekciót?	–	0,5%	3,7%	24,4%	71,5%	4,67
Mennyire könnyen tudja megállapítani, hogy a beadás megtörtént, és a kívánt dózis bejutott?	–	–	3,2%	26,9%	69,9%	4,67
Mennyire könnyen tudja megállapítani a patronban maradt inzulin mennyiségét?	–	0,5%	1,6%	26,0%	71,9%	4,69
Mennyire könnyen tudja megkülönböztetni egymástól a különféle inzulinokat tartalmazó Solostar inzulinokat?	0,2%	–	0,2%	13,5%	86,1%	4,85

A HbA_{1c} valamennyi elemzési csoportban folyamatosan csökkent a vizsgálat eleje és vége között. Az abszolút csökkenés mind a vizsgálat ideje alatt Gla-100 alapú intenzifikált kezelésre váltott 1. és 2. csoportban, mind a végig humán bázisinzulinnal kezelt összevont 3. és 4. csoportban meghaladta a 2%-pontot. A csoportokban mért átlagos abszolút változás nem különbözött egymástól szignifikánsan, míg a relatív HbA_{1c} -csökkenés szignifikánsan nagyobb mértékű volt a leghamarabb Gla-100 alapú intenzifikált kezelésre átváltott csoportban azokhoz képest, akiket a vizsgálat végéig humán inzulinnal kezeltek. A leghamarabb inzulinanalógra váltott csoportban volt a legmagasabb a váltáskor mért HbA_{1c} -szint, vagyis ők javultak a legkisebb mértékben a humán intenzifikált kezelés hatására. Tendenciaszerű, bár a statisztikai szignifikancia mértékét el nem érő különbséget lehetett kimutatni a 2. és a 3. vizíten átváltott betegek között. Az 1. és a 2. elemzési csoportban, ahol az inzulinanalógra váltás után is volt lehetőség a HbA_{1c} mérésére, a váltás után látványosan megnőtt a 8% alatti HbA_{1c} -szintű betegek aránya. A HbA_{1c} -szint relatív változása és a 8% alatti szintre kerülők aránya jól mutatja azt a terápiás gyakorlatot, hogy az inzulinanalógokkal folytatott kezelés alatt ritkábban előforduló hypoglycaemia miatt a kezelőorvosok bátrabban titrálják betegeiket, így jobb glykaemiás kontroll tudnak elérni. Azt, hogy a HbA_{1c} -szint az egyik legfontosabb tényező a humán–analóg váltásra vonatkozó döntés meghozatalában, jól mutatják egyrészt az orvosok válasza a váltás okait firtató kérdésekre (a HbA_{1c} -szint bizonyult a leggyakoribb átváltási oknak), másrészt az az eredmény, miszerint minden vizsgált időpontban az inzulinanalógra váltott betegek HbA_{1c} -szintje szignifikánsan magasabb volt, mint azoké, akiknek a kezelését humán inzulinnal folytatták.

Az inzulinanalógra váltott betegek döntő többségénél a bázis- és a prandialis inzulint egyszerre váltották át inzulinanalógra.

A hypoglykaemiás események száma folyamatosan csökkent a vizsgálat ideje alatt, ugyanakkor az eseménytől mentes betegek aránya lényegében változatlan maradt az egyes vizitperiódusokban. Az események heti és betegenkénti incidenciasűrűségét elemezve mind a teljes vizsgálati populációban, mind a legkorábban Gla-100 alapú

intenzifikált kezelésre váltott csoportban az analóginzulin-kezelés ideje alatt alacsonyabb volt a nem súlyos hypoglykaemiás események incidenciasűrűsége, mint a megelőző humáninzulin-kezelés ideje alatt. Ez összecseng azzal az ismert jelenséggel, hogy az inzulinanalógok kisebb mértékben váltanak ki hypoglykaemiás eseményt.

A betegek összességében elégedettek voltak a Solostar inzulintoll használhatóságával: az erre vonatkozó kilenc kérdés mindegyikére több mint 80%-ban a legjobb vagy a második legjobb pontszámot adták. Az életminőség vizsgálatára nem került sor.

A jelen vizsgálati kohorszban a megfigyelt 9 hónap időtartam alatt az újonnan intenzifikált humáninzulin-kezelésre állított betegek mintegy egyharmadát váltották át intenzifikált analógkezelési rezsimre. A vizsgálat alatti hosszabb időtartamú inzulinanalóg-kezelés a glykaemiás kontroll nagyobb mértékű javulásával társult, mint a vizsgálat alatti kizárólagos humáninzulin-kezelés. Az inzulinváltás feltételeinek teljesülésével tehát az analógra való korai áttérés hosszú távú előnyt jelent a beteg számára. Mindezek alátámasztják az inzulinanalóg-kezelés hatásossági és biztonságossági előnyeit a humán inzulinokkal szemben. Emellett a betegek magasra értékelték a Solostar inzulintoll használatának egyszerűségét.

Köszönetnyilvánítás

Köszönet illeti a vizsgálatban részt vevő valamennyi orvost a betegek toborzásáért és a vizsgálat lebonyolításáért.

Anyagi támogatás: A vizsgálat a Sanofi-Aventis Zrt. támogatásával zajlott.

Érdekeltségek: A szerzők Sanofi-Aventis Zrt.-től díjazásban részesültek a jelen vizsgálat szakmai előkészítéséért, az eredmények értékeléséért és a jelen kézirat elkészítéséért.

Irodalom

1. Baranyi É, Winkler G: Inzulinkezelés 2-es típusú diabéteszben (in: Winkler G, Baranyi É [Szerk.]: Gyakorlati diabetológia 2010. Melánia Kiadó, Budapest 2010). pp. 131-138.
2. Gyimesi A, Spröber Z: Korszerű inzulinterápia a 2-es típusú diabetes kezelésében. Praxis 2012; 21(4): 58-65.
3. Yki-Jarvinen H, Dressler A, Ziemer M: Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. HOE 901/3002 Study Group. Diabetes Care 2000; 23: 1130-1136. doi:10.2337/diacare.23.8.1130
4. Ratner RE, Hirsch IB, Neifing JL, Garg SK, Mecca TE, Wilson CA, for the US Study Group of insulin glargine in type 1 diabetes: Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. Diabetes Care 2000; 23: 639-643. doi:10.2337/diacare.23.5.639
5. Dailey G, Strange P: Lower severe hypoglycemia risk: insulin glargine versus NPH insulin in type 2 diabetes. Am J Manag Care 2008; 14: 25-30.
6. Garg S, Ampudia-Blasco FJ, Pfohl M: Rapid-acting insulin analogues in basal-bolus regimens in type 1 diabetes mellitus. Endocr Pract 2010; 16(3): 486-505. doi:10.4158/EP09294.RA
7. Gough SC: A review of human and analogue insulin trials. Diabetes Res Clin Pract 2007; 77(1): 1-15. doi:10.1016/j.diabres.2006.10.015
8. Lasserson DS, Glasziou P, Perera R, Holman RR, Farmer AJ: Optimal insulin regimens in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. Diabetologia 2009; 52: 1990-2000. doi:10.1007/s00125-009-1468-7
9. Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M, Fritsche A, Lin Z, Salzman A: Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. Diabetes Care 2005; 28: 950-955. doi:10.2337/diacare.28.4.950
10. Ruhnau K, Ferlinz K, Donabauer B: A basal-bolus therapy using insulin glargine and insulin glulisine improves metabolic control in people with type 1 diabetes in everyday clinical practice. IDF Congress (Cape Town), P 952 (Abstract), 2006.
11. Jermendy Gy és a LEONCET2 vizsgálat közreműködői: Áttérés humán bázisinzulinról napjában egyszer adott detemir inzulinra bázis-bólus rendszerű inzulinterápiával kezelt 2-es típusú cukorbetegség körében. LAM 2010; 20(2): 113-119.
12. Gyimesi A, Winkler G: LANDSCAPE-HU-vizsgálat: glulizinnel kiegészített analóg bázis-bólus rezsimre történő váltás hatékony a mindennapi gyakorlatban. Metabolizmus 2009; 7: 43-45.
13. Home P, Naggar NE, Khamseh M, Gonzalez-Galvez G, Shen C, Chakkarwar P, et al.: An observational non-interventional study of people with diabetes beginning or changed to insulin analogue therapy in non-Western countries: the A1chieve study. Diabetes Res Clin Pract 2011; 94: 352-363. doi:10.1016/j.diabres.2011.10.021
14. Winkler G, Baranyi É: Humán, illetve humán inzulinanalógokat alkalmazó intenzív konzervatív inzulinkezelés gyakorlati kérdései 1-es, illetve 2-es típusú diabéteszben. Diabetologia Hungarica 2009; 17(3): 219-226.
15. Shah S, Zilov A, Malek R, Soewondo P, Becho, Litwak L: Improvements in quality of life associated with insulin analogue therapies in people with type 2 diabetes: results from the A1chieve observational study. Diabetes Res Clin Pract 2011; 94(3): 364-370. doi:10.1016/j.diabres.2011.10.020
16. Haak T, Edelman S, Walter C, Lecointre B, Spollett G: Comparison of usability and patient preference for the new disposable insulin device Solostar vs. Flexpen, lilly disposable pen, and a prototype pen: an open-label study. Clin Ther 2007; 29(4): 650-660. doi:10.1016/j.clinthera.2007.04.003

Közlésre érkezett: 2017. november 27.

Közlésre elfogadva: 2018. augusztus 30.

A levelezésért felelős szerző címe:

Dr. Kovács Gábor

Medico-Eco Egészségügyi Szolgáltató

1131 Budapest, Madarász Viktor utca 13.

E-mail: kovacsgabordr@gmail.com