

Petz Aladár Megyei Oktatókórház, Győr,<sup>1</sup> DE KK, Belgyógyászati Klinika, Debrecen,<sup>2</sup> Jahn Ferenc Dél-pesti Kórház, Budapest,<sup>3</sup> Medico-Pharmecon Kft., Budapest,<sup>4</sup> Sanofi Aventis Zrt., Budapest<sup>5</sup>

# A glargin inzulin 300 E/ml és a glulizin inzulin alkalmazása 2-es típusú diabetes mellitusban – hatékonyság a klinikai gyakorlatban

Hidvégi Tibor dr.,<sup>(1)</sup> Balogh Zoltán dr.,<sup>(2)</sup> Vass Viktor dr.,<sup>(3)</sup> Kovács Gábor dr.,<sup>(4)</sup> Stella Péter dr.<sup>(5)</sup>

## Összefoglalás

Az EDITION program randomizált, kontrollált vizsgálatai igazolták a 300 E/ml glargin inzulin (Gla-300) a glykaemiás kontrollra kifejtett eredményességét és a 100 E/ml kiszerezésénél kisebb hypoglykaemia-kockázatát. A jelen, beavatkozással nem járó vizsgálatban a cél a Gla-300 és a napi legalább háromszor adott glulizin inzulin kezelésnek az anyagcsére-re és a hypoglykaemiás eseményekre kifejtett kedvező hatásának igazolása volt. **Módszertan:** Az egykaros, 6 hónapos, multicentrikus vizsgálatba humán bázis-bólus kezelésről újonnan analóg inzulinokra váltott 18–80 év közötti betegeket választottak be az érvényes magyar finanszírozási protokollnak megfelelően. A betegeknek 3 és 6 hónappal később volt utánkövetési vizitje, ezeken a glykaemiás változókra, az inzulindózisokra és a hypoglykaemiás eseményekre vonatkozóan gyűjtöttek adatokat. **Eredmények:** A 229 beteg közül 217 beteg adatait lehetett a biztonságossági, míg 189 betegét a hatásossági elemzésben felhasználni. A betegek vizsgált glykaemiás változói szignifikáns mértékben csökkentek (a HbA<sub>1c</sub> 8,9±1,5%-ról 7,5±1,1%-ra, az éhomi vércukorérték 9,5±3,1 mmol/l-ről 7,0±2,1 mmol/l-re, a postprandialis 12,0±3,8 mmol/l-ről 8,9±2,5 mmol/l-re; mindhárom esetben p<0,001). Folyamatosan nőtt a 8% alatti HbA<sub>1c</sub>-célértéket elérő betegek aránya (55,9%, majd 77,8%), az egyéni HbA<sub>1c</sub>-célértéket azonban csak a betegek kevesebb mint fele érte el. A beválasztást megelőző 3 hónaphoz képest szignifikánsan csökkent a nem súlyos hypoglykaemiás események incidenciája (9,76/betegév értékről 2,30/betegév értékre). Az incidencia csökkenése különösen az előzetes hypoglykaemiás események miatt átváltottak alcsoportjában volt jelentős. **Megbeszélés:** A Gla-300 + glulizin inzulin kezelés a vizsgált glykaemiás változóban szignifikáns csökkenést tudott elérni a vizsgálat végéig. Az egyéni HbA<sub>1c</sub>-célérték alacsony értéke arra utal, hogy a kezelőorvosok ambiciózus célt állítottak betegeik elé. Fontos eredmény, hogy az anyagcserekontroll úgy javult, hogy közben a hypoglykaemiás események incidenciája jelentősen csökkent a bevonást megelőző időszakhoz képest.

■ **Kulcsszavak:** 2-es típusú cukorbetegség, glargin inzulin 300 E/ml, bázis-bólus kezelés

## Insulin glargine 300 U/mL and insulin glulisine treatment in patients with type 2 diabetes mellitus – effectiveness in routine clinical practice

**Summary:** In the randomized controlled studies of the EDITION Program, insulin glargine 300 U/ml (Gla-300) was shown to have beneficial effect on the glycaemic control and to bear lower risk of hypoglycaemic events than 100 U/ml insulin glargine. This non-interventional study aimed to demonstrate the beneficial effects of Gla-300 plus insulin glulisine (thrice a day) treatment to the glycaemic control and hypoglycaemia. **Methodology:** This one-arm, multicentre, 6-month study included patients aged 18 to 80 years switched from human to analogue basal-bolus treatment at the time of inclusion, and according to the Hungarian reimbursement rules. The patients had follow-up visits at 3 and 6 months. Glycaemic variable, the insulin dose and hypoglycaemic event data were collected. **Results:** Of the the 229 included patients, 217 were involved in the safety and 189 in the efficacy analyses. The investigated glycaemic variables improved significantly (HbA<sub>1c</sub> from 8.9±1.5% to 7.5±1.1%, fasting blood glucose from 9.5±3.1 mMol/l to 7.0±2.1 mMol/l, and postprandial blood glucose from 12.0±3.8 mMol/l to 8.9±2.5 mMol/l; for all variables p<0.001). The proportion of patients having HbA<sub>1c</sub> levels in <8% target range increased visit by visit (55.9% and 77.8%) although the individual target value was achieved by only less than half of the patients. The incidence of non-severe hypoglycaemic events decreased significantly (from 9.76/patient-year to 2.30/

patient-year). This decrease was especially substantial in the subgroup of patients switched due to hypoglycemic events. **Discussion:** Gla-300 plus insulin glulisine treatment could improve the investigated glycemic variables. The relatively low proportion of patients who achieved their individual target value raised the possibility of too ambitious targets. Glycemic control could be improved while the incidence of hypoglycemic events significantly decreased.

■ **Key words:** diabetes mellitus type 2, insulin glargine 300 U/ml, basal-bolus treatment

DIABETOLOGIA HUNGARICA 26 (Nº5) 301–310. 2018. december

DOI: 10.24121/dh.2018.19

#### Rövidítések

**CI:** konfidencia-intervallum; **OAD:** orális antidiabetikum; **SD:** standard szórás

Az elmúlt 10 esztendőben a 2-es típusú diabetes gyógyszeres kezelésének palettáján számos új készítmény jelent meg. Az orális antidiabetikus szerek új hatástani csoportjai (DPP4- és SGLT2-inhibitorok) mellett napjainkra már a standard terápia részét képezik a GLP-1-receptor-agonisták és az inzulinterápiában is egyre nagyobb teret nyernek az innovatív inzulinanalógok. Ezen utóbbiak közül hazánkban külön kiemelendők a második generációs bázisinzulin-analógok, amelyeknek mindkét képviselője (glargin inzulin 300 E/ml és degludek inzulin is) elérhető a magyar cukorbetegek számára. A két bázisanalóg közül a glargin inzulin 300 E/ml (Gla-300 [Toujeo]) már több mint két éve van forgalomban Magyarországon.

A Gla-300 fejlesztése során az EDITION program randomizált, kontrollált vizsgálatait<sup>1,2,3,4</sup> igazolták, hogy a készítmény kedvező farmakokinetikai és farmakodinamikai profiljának köszönhetően 2-es típusú diabetesben alkalmazása során kisebb hypoglykaemia-kockázattal kell számolnunk, mint a bázisinzulinok között gold standard inzulin glargin 100 E/ml (Gla-100) használata mellett.<sup>3,5</sup> A bevezetés óta több való élet vizsgálat is megerősítette, hogy a szigorúan kontrollált fejlesztési programban tapasztalt hypoglykaemia-előny a napi klinikai gyakorlatban is elérhető. A Gla-300 mindennapokban történő használata mellett, mind a Gla-100, mind a detemir inzulinnal összehasonlítva, a hypoglykaemia kockázata szignifikánsan kisebb.<sup>6</sup>

A nemzetközi randomizált, kontrollált és való élet vizsgálatok eredményeire alapozva beavatkozással nem járó vizsgálat keretei között kívántuk igazolni, hogy az együttesen alkalmazott Gla-300 és glulizin inzulin kedvezően befolyásolja az anyagcserét olyan, 2-es típusú diabetesben

szenvetű betegekben, akiket a vizsgálat indulásakor érvényes hazai finanszírozási szabályok szerint váltottak át humáninzulin-alapú bázis-bólus terápia-ról analóg bázis-bólus kezelésre.

#### Módszer

Az egykaros, 6 hónapos, többcentrumos, megfigyeléses vizsgálatba olyan 18 és 80 év közötti, 2-es típusú diabetesben szenvedő betegek kerülhettek be:

1. akik legalább 3 hónapos humán intenzifikált inzulinkezelés ellenére nem voltak megfelelő szénhidrátanyagcsere-állapotban (HbA<sub>1c</sub>-értékük  $\geq 8\%$  volt); vagy
2. akiknek a legalább 3 hónapos humán intenzifikált inzulinkezelés alatt havonta legalább 3 alkalommal – az orvosi dokumentációban feltüntetett – korrekciót igénylő hypoglykaemiájuk jelentkezett; vagy
3. akiknek humán intenzifikált inzulinkezelés alatt legalább egy – az orvosi dokumentációban feltüntetett – súlyos (az elhárításhoz külső segítséget igénylő) hypoglykaemiájuk volt (az Országos Egészségbiztosítási Pénztár finanszírozási szabályainak a vizsgálat beválasztási időszakában alatt érvényes verziója EÜ100 2. és EÜ100 3. pontja alapján).

A beválasztott betegekről, a rutin diabetológiai gondozáshoz igazodva, a vizsgálat időtartama alatt két utánkövetési viziten (a beválasztás után 3 és 6 hónappal) gyűjtöttünk adatokat, köztük a demográfiai adatokat, a glykaemiás változók értékeit, a beteg méréssel igazolt hypoglykaemiás vagy külső segítséget igénylő súlyos hypoglykaemiás eseményeit (az előbbi esetében a mért vércukorértékkel együtt). A vércukormérés történhetett

önellenőrzésként vagy a gondozó intézmény laboratóriumában is. Biztonságossági elemzést azoknál a betegeknél végeztünk, akiknél legalább egy utánkövetési adat állt rendelkezésre, míg a határossági elemzésbe azok a betegek kerültek, akiknél

rendelkezésre állt a beválasztáskor és a vizsgálat lezárásakor mért HbA<sub>1c</sub>-érték. Az eredmények bemutatására a folytonos változók esetében elemszámot, átlagot és szórást, a kategorikus változók esetében elemszámot és gyakoriságot használtunk.

**1. táblázat.** A határossági populáció inzulinterápiás előzményei és kiindulási értékei

Vizsgált változók	N	Átlag±SD	N (%)
<b>Kiindulási glykaemiás értékek</b>			
HbA <sub>1c</sub> -szint (%)	189	8,9±1,5	
Éhomi vércukorérték (mmol/l)	174	9,5±3,1	
Postprandialis vércukorérték (mmol/l)	138	12,0±3,8	
Kiindulási BMI (kg/m <sup>2</sup> )	189	32,8±5,8	
<b>A Gla-300 + glulizin inzulin kezelésre való váltás előtti humán inzulinok napi összesített dózisa</b>			
Bázisinzulin (NE)	182	30,3±20,1	
Gyors hatású inzulin (NE)	172	46,5±24,6	
Bázisarány	169	0,4±0,11	
<b>A terápia váltás javallata</b>			
<b>Egyféle javallat</b>			<b>157 (83,1%)</b>
Nem megfelelő szénhidrát-anyagcsere			128 (67,7%)
Korrektívot igénylő hypoglykaemiás események			26 (13,8%)
Súlyos* hypoglykaemiás esemény(ek)			3 (1,6%)
<b>Kombinált javallat</b>			<b>32 (16,9%)</b>
Nem megfelelő szénhidrát-anyagcsere / korrektívot igénylő hypoglykaemiás események			25 (13,2%)
Nem megfelelő szénhidrát-anyagcsere / súlyos* hypoglykaemiás esemény(ek)			2 (1,1%)
Korrektívot igénylő hypoglykaemiás események / súlyos* hypoglykaemiás esemény(ek)			3 (1,6%)
Nem megfelelő szénhidrát-anyagcsere / korrektívot igénylő hypoglykaemiás események / súlyos* hypoglykaemiás esemény(ek)			2 (1,1%)
<b>Elrendelt inzulinkezelés a beválasztáskor</b>			
Gla-300 inzulin napi dózisa (E)	189	34,5±16,6	
Glulizin inzulin napi dózisa (E)	189	39,7±21,8	
Bázisarány	189	0,47±0,08	
<b>Egyéni HbA<sub>1c</sub>-célértékek megoszlása</b>			
<6,5%			2 (1,1%)
<7,0% és ≥6,5%			3 (1,6%)
<7,5% és ≥7,0%			54 (28,6%)
<8,0% és ≥7,5%			57 (30,2%)
≥8,0%			25 (13,2%)
nem specifikált			48 (25,4%)
<b>Egyéni éhomi vércukor-célértékek megoszlása</b>			
<5,5 és ≥5,0 mmol/l			1 (0,5%)
<6,0 és ≥5,5 mmol/l			1 (0,5%)
<6,5 és ≥6,0 mmol/l			32 (16,9%)
<7,2 és ≥6,5 mmol/l			65 (34,4%)
≥7,2 mmol/l			48 (25,4%)
nem specifikált			42 (22,2%)

SD: standard szórás

\* az elhárításhoz külső segítséget igénylő hypoglykaemiás esemény

A normális eloszlás vizsgálatára Q-Q plot módszert és Kolmogorov–Smirnov-próbát végeztünk. A csoportok közötti összehasonlításra páros t-próbát, az időbeni összehasonlításra kétmintás t-próbát, a korrelációk vizsgálatára Pearson-féle korrelációs vizsgálatot alkalmaztunk. A statisztikai kiértékelés az IBM SPSS Statistics 19.0 programcsomag használatával történt.

A vizsgálatot („Toujeo-6M”) az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet 2016. február 15-én engedélyezte (szám: OGYI/44 755-7/2015).

## Eredmények

### Kiindulási adatok

A vizsgálatba beválasztott 229 beteg közül 217 (94,8%) beteg adatát lehetett a biztonságossági elemzésekben és 189 személyét (82,5%) a hatékonysági elemzésekben felhasználni.

A betegek életkora a bevonáskor  $60,9 \pm 10,4$  év, a 2-es típusú DM diagnózisának felállításakor  $47,5 \pm 10,0$  év volt. A betegek a bevonáskor  $13,4 \pm 7,9$  éve szenvedtek diabetesben,  $13,2 \pm 7,7$  éve alkalmaztak valamilyen OAD-t,  $7,4 \pm 6,2$  éve pedig inzulint. A férfiak aránya 47,1% volt.

A betegek kiindulási értékeit az 1. táblázat foglalja össze. A jellemzően túlsúlyos betegek mindhárom mért glykaemiás mutatójának átlagos értéke rossz anyagcsere-állapotot tükröz. A betegek mintegy kétharmadát kizárólag a nem megfelelő anyagcserehelyzet miatt váltották át analóg bázis-bólus kezelésre. A korrekciót igénylő hypoglykaemia és a súlyos hypoglykaemiás esemény mint egyedüli átváltási javallat jóval kisebb arányt (13,8%-ot és 1,6%-ot) tett ki. Összességében a betegek egyharmadát (16,9%) váltották át kombinált javallattal (1. táblázat).

Az 1. viziten meghatározott egyéni HbA<sub>1c</sub>-célértékek a betegek közel 60%-ában a 7,0–8,0% tartományba estek, emellett több mint 10%-ában 8,0% felett határozták meg a beteg célértékét, mintegy

**2. táblázat.** A glykaemiás értékek alakulása az utánkövetési viziteken, valamint változásuk a kiindulási értékhez és a megelőző viziten mért értékhez képest

	Időpont	N	Mért érték, átlag $\pm$ SD	Változás a vizsgálatba választáshoz képest, átlag (95%-os CI), p-érték	Változás a megelőző vizitethez képest, átlag (95%-os CI), p-érték
HbA <sub>1c</sub> (%)	3. hó	142	7,8 $\pm$ 1,1	-1,0 (-1,2; -0,8), p<0,001	-
	6. hó	189	7,5 $\pm$ 1,1	-1,4 (-1,6; -1,2), p<0,001	-0,3 (-0,4; -0,2), p<0,001
Éhomi vércukorszint (mmol/l)	3. hó	150	7,0 $\pm$ 1,6	-2,5 (-3,1; -2,0), p<0,001	-
	6. hó	145	7,0 $\pm$ 2,1	-2,6 (-3,2; -2,1), p<0,001	-0,0 (-0,4; 0,4), nem szignifikáns
Postprandialis vércukorszint (mmol/l)	3. hó	103	8,9 $\pm$ 1,9	-3,0 (-3,8; -2,2), p<0,001	-
	6. hó	101	8,9 $\pm$ 2,5	-3,0 (-3,7; -2,2), p<0,001	0,1 (-0,4; 0,6), nem szignifikáns

**3. táblázat.** A különböző HbA<sub>1c</sub>-célértékek és az éhomi vércukorcélérték elérésének aránya a vizsgálat indulása után 3 és 6 hónappal

HbA <sub>1c</sub> -célértékek elérése	N (%)		
	<8%	<7%	<egyéni célérték
Induláskor (N=189)	37 (19,6%)	19 (10,1%)	-
3. hó (N=142)	85 (59,9%)	30 (21,1%)	-
6. hó (N=189)	147 (77,8%)	55 (29,1%)	71 (37,6%)
Éhomi vércukor	<7,2 mmol/l		
Induláskor (N=174)	41 (23,6%)		
3. hó (N=150)	96 (64,0%)		
6. hó (N=145)	102 (70,3%)		

25%-ban nem határozták meg. Az éhomi vércukor-célértékek a betegek felében a 6,0–7,2 mmol/l tartományban kerültek kijelölésre, 7,2 mmol/l felett pedig a betegek negyedének. Itt a betegek több mint ötödénél nem határoztak meg célértéket (1. táblázat).

### A glykaemiás értékek változása

A HbA<sub>1c</sub>-érték a beválasztáskor mért 8,9±1,5%-ról a 6. hónapra 7,5±1,1%-ra csökkent (p<0,001). A csökkenés már a 3. hónapra is statisztikailag szignifikáns mértékű volt, valamint a 3. és a 6. hónap közötti csökkenés is elérte a statisztikai szignifikancia szintjét (2. táblázat). Ugyancsak statisztikailag szignifikáns volt az éhomi és a postprandialis vércukorszint csökkenése a vizsgálat indulása és vége között, bár ezen értékek a 3. és a 6. hónap között már csak minimális mértékben csökkentek (2. táblázat).

A HbA<sub>1c</sub>-szint folyamatos csökkenésével párhuzamosan nőtt a 8% alatti, a 7% alatti és az egyéni célérték alá került betegek aránya. Ugyancsak egyre magasabb lett az éhomi céltartományban lévő betegek aránya (3. táblázat).

A kezdetben is magas testtömeg-index lényegében változatlan maradt a vizsgálat végéig (az induláskor 32,8±5,8 kg/m<sup>2</sup>, míg a 6. hónapban 32,5±5,7 kg/m<sup>2</sup>, a változás nem szignifikáns).

### Korrelációs elemzés

Egyváltozós korrelációs elemzésben vizsgáltuk egyes változók és a vizsgálat alatti HbA<sub>1c</sub>-szint

relatív változásának összefüggését. Az elemzés eredményét az 4. táblázat foglalja össze. Az egyváltozós, nem korrigált elemzésekben a HbA<sub>1c</sub> csökkenésével a legerősebb negatív összefüggést az első viziten mért HbA<sub>1c</sub>-szint mutatta (−0,628, p<0,001). Statisztikailag szignifikáns, de gyenge negatív korrelációt sikerült kimutatni a HbA<sub>1c</sub>-szint csökkenése, valamint a vizsgálat indulásakor elrendelt teljes napi inzulin dózis között, míg a diabetes fennállása időtartamával pozitív volt a korreláció. A vizsgálat indulásakor mért HbA<sub>1c</sub>-érték és annak relatív változása közötti korreláció csak minimálisan csökkent, amikor a vizsgálat indulásakor elrendelt napi teljes inzulin dózissra korrigáltunk (−0,618, p<0,001).

### Alcsoport-elemzések az analóg bázis-bólus váltás indikációja szerint képzett alcsoportokban

Beválasztáskor meg kellett adni az analóg bázis-bólus kezelésre váltás indikációját.

Azokat a beteget, akiket csak a nem megfelelő szénhidrát-anyagcsere vagy valamilyen hypoglykaemiás esemény miatt váltottak át, be lehetett sorolni a „nem megfelelő szénhidrát-anyagcsere” vagy a „hypoglykaemiás események” miatt átváltottak csoportjába. A HbA<sub>1c</sub> alakulása és változása jelentős különbséget mutatott a két alcsoportban: míg a nem megfelelő anyagcsere miatt átváltottak jóval magasabb glikált hemoglobin értéken voltak a vizsgálat kezdetén, és a csökkenés mértéke szignifikáns volt (9,4±1,24

### 4. táblázat. A vizsgálat alatti relatív HbA<sub>1c</sub>-változás és az egyes változók korrelációja

A vizsgált tényező megnevezése és annak korrelációja a HbA <sub>1c</sub> vizsgálat kezdete és vége közötti relatív változásával (N=189)	Pearson-korreláció (r)	p érték (kétoldalas)
<b>Korrigálatlan egyváltozós elemzések</b>		
A vizsgálat indulásakor mért HbA <sub>1c</sub> -szint	−0,628	<0,001
Az inzulin napi dózisa a vizsgálat indulásakor	−0,144	0,048
A DM fennállásának időtartama a bevonáskor	+0,167	0,021
Az inzulin napi dózisa a vizsgálat végén	−0,134	0,065
A vizsgálat indulásakor mért BMI	−0,045	0,538
A bevonást közvetlenül megelőző humán intenzifikált kezelés teljes időtartama	−0,018	0,804
<b>Korrigált egyváltozós elemzés</b>		
Az első viziten mért HbA <sub>1c</sub> -szint*	−0,618	<0,001

\* Korrigálva a vizsgálat indulásakor előírt napi teljes inzulin dózissra. A vizsgálat indulásakor előírt teljes inzulin dózis és az ugyanekkor mért HbA<sub>1c</sub>-érték enyhe fokú, de szignifikáns korrelációt mutatott (r=0,247, p=0,001)

**5. táblázat.** A glykaemiás változók értéke és változása az analóg bázis-bólus rezsimre váltás indikációja szerint képzett alcsoportokban

Időpontok	HbA <sub>1c</sub> (%)	
	Nem megfelelő anyagcsere miatt átváltottak alcsoportja (N=128), átlag±SD	Hypoglykaemia miatt átváltottak alcsoportja (N=32), átlag±SD
A vizsgálat kezdete	9,4±1,24	6,8±0,77
3. hónap	8,1±1,04	6,7±0,69
6. hónap	7,8±1,21	6,7±0,68
Statisztikai teszt* eredménye	p<0,001	p=0,177

\* ismétléses variancia-analízis

**6. táblázat.** Az inzulinkezelés változása

Inzulindózisok	Idő	N	Érték, átlag±SD	Változás a vizsgálat kezdete óta		Változás a megelőző vizit óta	
				átlag (95%-os CI)	p érték	átlag (95%-os CI)	p érték
Gla-300 inzulin napi dózisa (E)	3. hó	184	38,3±17,6	4,1 (3,0; 5,1)	p<0,001	–	–
	6. hó	189	41,0±18,7	6,6 (5,2; 7,9)	p<0,001	2,6 (1,9; 3,4)	p<0,001
Glulizin inzulin (E)	3. hó	184	39,4±20,9	–0,4 (–1,6; 0,8)	NS	–	–
	6. hó	189	39,9±20,5	0,1 (–1,3; 1,6)	NS	0,3 (–0,5; 1,2)	NS
Bázisarány	3. hó	184	0,49±0,1	–	–	–	–
	6. hó	189	0,51±0,1	–	–	–	–

NS: nem szignifikáns

mmol/l-ről 7,8±1,21 mmol/l-re, p<0,001), addig a hypoglykaemia miatt átváltottak alacsonyabb HbA<sub>1c</sub>-értékkel kerültek a vizsgálatba, a csökkenés mértéke pedig minimális volt, és nem érte el a statisztikai szignifikancia mértékét (6,8±0,77 mmol/l-ről 6,7±0,68 mmol/l-re, p=0,177) (5. táblázat).

**Az inzulinkezelés változása**

A Gla-300 inzulin napi dózist a vizsgálat első és második 3 hónapja alatt is növelték, míg a glulizin inzulin napi összesített dózisa lényegében változatlan maradt. Ennek megfelelően a kiindulási 0,47 bázisarány a 3. hónapra 0,49-re, a 6. hónapra 0,51-re növekedett (6. táblázat).

**Hypoglykaemiás események**

A vizsgálat ideje alatt összesen 235 nem súlyos (≤3,9 mmol/l vércukorszinttel járó) hypoglykaemiás eseményt jelentettek: ebből 56 járt kifejezetten alacsony (<3,1 mmol/l) vércukorszinttel.

A vizsgálat második felében ugyan növekedett a nem súlyos hypoglykaemiás események száma, az érintett betegek aránya és az esemény incidenciája (a vizsgálat első három hónapjához képest), a beválasztást megelőzően azonban szignifikánsan magasabb eseményráta volt észlelhető, mint a vizsgálat alatt (9,76 esemény/betegév vs. 2,30 esemény/betegév, p<0,001). A statisztikailag szignifikáns csökkenés a súlyos hypoglykaemiás események esetében is kimutatható volt (0,48 /betegév vs. 0,04/betegév, p<0,001). Ha a hypoglykaemiás események incidenciáját a terápiaváltás indikációja szerint képzett alcsoportban vizsgáltuk, statisztikailag szignifikáns csökkenést találtunk mindkét alcsoportban a beválasztás előtti 3 hónap és a vizsgálat teljes időtartama között. Különösen a hypoglykaemiás események miatt átváltottak alcsoportjában volt nagyon jelentős a csökkenés (29,87/betegév vs. 3,05/betegév, p<0,001). A hypoglykaemiás eseménnyel érintett betegek arányát, az események számát és az incidenciát súlyosság és az észlelés időpontja szerinti bontásban a 7. táblázat foglalja össze.

**7. táblázat.** A vizsgálat előtt előfordult és a vizsgálat alatt jelentett hypoglykaemiás események

	Az esemény-pozitív betegek száma (aránya [95%-os konfidencia-intervallum])			
	A bevételezés előtti 3 hónapban	A bevételezés és a 3. hónap között	A 3. és a 6. hónap között	A bevételezés és a 6. hónap között
<b>Összes nem súlyos hypoglykaemia</b>				
Teljes vizsgálati populáció (N=217)	96 (44,2% [35,8; 54,0])	29 (13,4% [8,9; 19,2])	53 (24,4% [24,4; 31,9])	60 (27,8% [21,1; 35,6])
Események száma	528	80	155	235
Eseményráta	9,76/betegév	1,60/betegév*	3,09/betegév*	2,30/betegév*
<b>Nem súlyos hypoglykaemia 3,1 mmol/l alatti vércukorértékkel</b>				
Teljes vizsgálati populáció (N=217)	nincs adat	12 (5,6% [2,9; 9,7])	20 (9,2% [5,6; 14,2])	27 (12,4% [8,2; 18,1])
Események száma	nincs adat	21	35	56
Eseményráta	nincs adat	0,42/betegév	0,70/betegév	0,55/betegév
<b>Súlyos hypoglykaemia</b>				
Teljes vizsgálati populáció (N=217)	18 (8,3% [4,9; 13,1])	0	2 (1,0% [0,1; 3,3])	2 (1,0% [0,1; 3,3])
Események száma	26	0	4	4
Eseményráta	0,48/betegév	0/betegév	0,08/betegév**	0,04/betegév*
<b>Összes nem súlyos hypoglykaemia</b>				
Nem megfelelő anyagcsere miatt átváltottak alcsoportja (N=152)	27 (17,8% [11,7; 25,8])	15 (9,9% [5,5; 16,3])	30 (19,7% [13,3; 28,2])	34 (22,4% [15,5; 31,3])
Események száma	104	48	85	133
Eseményráta	2,74/betegév	1,47/betegév*	2,60/betegév	2,00 /betegév**
<b>Összes nem súlyos hypoglykaemia</b>				
Hypoglykaemia miatt átváltottak alcsoportja (N=38)	38 (100% [NA])	6 (15,8% [5,8; 34,4])	12 (31,6% [16,3; 55,2])	14 (36,8% [20,1; 61,8])
Események száma	283	15	41	56
Eseményráta	29,87/betegév	1,64/betegév*	4,63/betegév*	3,05/betegév*

\* statisztikailag szignifikánsan kisebb incidencia, mint a bevételezést megelőző 3 hónapban, p&lt;0,001

\*\* statisztikailag szignifikánsan kisebb incidencia, mint a bevételezést megelőző 3 hónapban, p=0,001

**Megbeszélés**

A bázisinzulinok az életmód változtatása, majd a metformin bevezetése után és azok elégtelensége esetén, akár második gyógyszer-terápiás lépésként szerepet kaphatnak a 2-es típusú diabetes kezelésben.<sup>7</sup> Az elnyújtott hatástartamú, 100 E/ml koncentrációjú glargin inzulin több mint 15 éve sikeresen alkalmazott készítmény mind az orális antidiabetikus kezelés kiegészítésére, mind gyors hatású inzulinnal adva bázis-bólus kezelés részeként. A készítmény 300 E/ml koncentrációjú változatának (Gla-300) hatékonyságát és a 100 E/ml változatnál jobb biztonságossági jellemzőit a közelmúlt összehasonlító vizsgálatai igazolták.<sup>1,2,3,5</sup> Arról azonban kevés adat áll rendelkezésre, hogy a Gla-300 mennyire hatékony a napi gyakorlatban, ha nem vizsgálati protokoll alapján kiválasztott betegek körében, hanem a rutin klinikai ellátásban jelentkező, heterogén cukorbeteg-populációban alkalmazzák.

A jelen beavatkozással nem járó vizsgálat az azt kívántuk felmérni, hogy a Gla-300 (Toujeo) glulizin inzulinnal (Apidrával) együtt alkalmazva hogyan befolyásolja a vércukorháztartást és a hypoglykaemia gyakoriságát 2-es típusú diabetesben szenvedő betegekben közvetlenül a humán-analóg váltást követő időszakban. A betegbevételezési feltételek megfeleltek a Módszerek fejezetben részletesen leírt finanszírozási szabályoknak.

A bevételezéstáskor átlagosan 60 éves életkorú betegek mintegy 13 éve szenvedtek a betegségben. Egyharmadukat az anyagcsere nem megfelelő állapota, egyharmadukat enyhe vagy súlyos hypoglykaemiás események miatt, további egyharmadukat kombinált indikációval váltották át. A vizsgálati populáció túlsúlyos volt, átlagosan 32,8 kg/m<sup>2</sup> BMI-értékkel.

A Gla-300 + glulizin inzulin kezelés mindhárom vizsgált glykaemiás változóban – HbA<sub>1c</sub>, éhomi és postprandialis vércukorszint – szignifikáns csökkenést tudott elérni a vizsgálat végéig, a javulás már

a 3. hónap után szignifikánsnak bizonyult. Ezzel összhangban folyamatosan nőtt azon betegek aránya, akik elérték a magyar gyógyszer-támogatási szabályok által meghatározott 8% alatti, valamint a nemzetközi ajánlásokban<sup>8</sup> általánosan elfogadott 7% alatti HbA<sub>1c</sub>-értéket. Ugyancsak növekedett azon betegek aránya, akiknek az éhomi vércukorértéke az elfogadott 7,2 mmol/l-es felső határérték<sup>8</sup> alá esett. A HbA<sub>1c</sub> relatív csökkenésének mértéke szignifikáns negatív korrelációt mutatott a kiindulási HbA<sub>1c</sub>-értékkel, akkor is, ha a napi inzulin dózissra korrigáltunk. A vizsgálat 6 hónapja alatt a Gla-300 kiindulási dózist csak kismértékben kellett megemelni (6,5 E/nap, 19%), míg a prandialis inzulin napi dózisa lényegében változatlan maradt. Fontos kiemelni, hogy ellentétben az EDITION programban tapasztalt Gla-300 vs. Gla-100 dóziskülönbséggel, amely a hasonló glykaemiás kontroll eléréséhez volt szükséges, a jelen vizsgálatban a 19%-os emelés a humán-analóg váltáskor alkalmazott kiindulási Gla-300-dózissra vonatkozik, és 6 hónap alatt közel 1,4%-os HbA<sub>1c</sub>-javulással járt együtt.

A vizsgálat cél-populációját a bázis-bólus terápiát alkalmazó 2-es típusú diabeteses betegek képezték, ezért az eredményeket leginkább az EDITION 1 vizsgálat<sup>1</sup> során elért eredményekkel hasonlíthatjuk össze. Vizsgálatunkban nagyobb mértékű HbA<sub>1c</sub>-javulást tudtunk kimutatni (-1,4 [SE 0,1] mmol/l vs. -0,83 [0,06] mmol/l) a beválasztott betegekben, ami feltételezhetően arra vezethető vissza, hogy a betegeket humán bázis-bólus kezeléssel váltották át, és átlagosan rosszabb volt a cukorháztartásuk, míg az EDITION 1 vizsgálatban a betegek döntő többsége korábban is analóg bázis-bólus kezelést kapott, és a kezdő HbA<sub>1c</sub>-értékük is alacsonyabb volt. A jelen vizsgálatához hasonlóan a mindennapos ellátás adatait feldolgozó DELIVER 2 vizsgálatban<sup>9</sup> kisebb mértékű HbA<sub>1c</sub>-javulást tudtak kimutatni olyan betegek körében, akiknek az induló értéke nagyon hasonló volt, mint a vizsgálatunkban, azonban a DELIVER 2 esetében egy másik bázisinzulin-analógról és nem humán inzulinról váltottak Gla-300-ra. A betegek 40%-a a Gla-300 inzulint nem bázis-bólus rendszer részeként, hanem orális antidiabetikumokkal kombinált bázisinzulinként kapta. A DELIVER D+ retrospektív obszervációs vizsgálat is azt találta, hogy Gla-300 használatakor a hypoglykaemia incidenciája szignifikánsan csökkent.<sup>10</sup> Kedvező eredmény, hogy a 6

hónapos utánkövetési idő végére a betegek több mint háromnegyedének HbA<sub>1c</sub>-értéke az analóg inzulinok kiemelt egészségbiztosítói támogatásának feltételül szabott érték alá csökkent, és feltételezhető, hogy a finanszírozási döntés meghozatalához megadott 1 éves időtáv hátralévő részében az arány tovább nő. Az egyéni célérték elérésének relatív alacsony aránya arra enged következtetni, hogy a kezelőorvosok ambiciózus célt állítottak fel betegeknek, amelyet azután a betegek kevesebb mint fele tudott csak elérni. A kiindulási HbA<sub>1c</sub> és annak változása alapján jól elkülöníthető volt a rossz glykaemiás kontroll és a hypoglykaemiás esemény miatt átváltott betegek alcsoportja: míg az előbbiben az átlagos HbA<sub>1c</sub>-csökkenés 1,6%, addig az utóbbiban már az átlagos kiindulási érték 7,0% alatt volt, így a vizsgálat alatt nem változott érdemben (-0,1%). A HbA<sub>1c</sub>-csökkenés relatív mértéke a kiindulási értékkel is összefüggést mutatott: nagyobb kiindulási érték nagyobb abszolút csökkenéssel társult.

A vizsgálat hat hónapja alatt mind a hypoglykaemiás események száma, mind az érintett betegek aránya, mind pedig az eseményráta jelentősen csökkent a beválasztást megelőző három hónapban mért adatokkal összevetve. A követés első és második három hónapja között a nem súlyos hypoglykaemiás események számának és az érintett betegek eseményrátájának növekedését tapasztaltuk, ami felvetette annak lehetőségét, hogy a hypoglykaemiás esemény jelentkezésének oka talán az erőteljesebb titrálás és a gyorsabban javuló anyagcsere lehetett. Az eseményt megélt és az attól mentes betegek átlagos HbA<sub>1c</sub>-csökkenésének összehasonlítása azonban nem igazolta ezt a feltevést. Fontos hangsúlyozni, hogy a második három hónap során tapasztalt emelkedés ellenére a hypoglykaemiás események kumulatív incidenciája és eseményrátája kedvezőbb volt, mint a váltást megelőző humán bázis-bólus terápia mellett, közben a kiindulási HbA<sub>1c</sub> jelentősen, közel 1,4%-kal javult.

Hypoglykaemia szempontjából az EDITION 1 vizsgálatban<sup>1</sup> a nem súlyos tünetes események (vércukor  $\leq 3,9$  mmol/l) incidenciája 70%-nak, míg eseményrátája 17,5 epizód/betegévnél adódott. Vizsgálatunkban ennél jóval alacsonyabb volt az érintett betegek aránya (27,8%), illetve az esetükben tapasztalt eseményráta (2,3 epizód/betegévnél) is. Ennek lehetséges magyarázata a két vizsgálat



jelentősen eltérő elrendezéséből (randomizált, kontrollált vs. obszervációs, való élet vizsgálat) adódik. Míg az EDITION 1 esetében a gyakori, protokoll diktálta orvos–beteg találkozások lehetővé tették a hypoglykaemiás epizódok megbízható gyűjtését, addig a rutin klinikai gyakorlatban zajló vizsgálatunk esetében az átlagosan háromhavonta történő vizitek alkalmával a betegek nagy valószínűséggel jelentősen kevésbé pontosan jelentették a hypoglykaemiás eseményeket. A HAT vizsgálat<sup>11</sup> korábban egyértelműen rávilágított a valós klinikai gyakorlatból származó hypoglykaemiás adatok korlátozott értékére. Vizsgálatunkban a hypoglykaemia jelentésének problémája azonban nincs háttással arra a következtetésre, miszerint a kórosan alacsony vércukorszinttel járó kockázat a megfigyeléses periódus alatt a vizsgálatot megelőző három hónaphoz képest jelentősen csökkent. A torzítás ugyanolyan mértékben érintette a vizsgálatot megelőző (humáninzulin-kezelési periódus) időszakot, mint a 6 hónapos megfigyelési szakaszt.

Vizsgálatunk értékelhetőségének legfontosabb korlátja annak obszervációs jellegéből fakad, abból, hogy a rendelkezésre álló adatok hiánya miatt a betegek mintegy 18%-át nem lehetett bevonni a hatásossági elemzésre, nem volt standardizált a glykaemiás változók mérése, és feltételezhető, hogy az átlagosan 3 havonta létrejövő orvos–beteg kontaktus miatt a hypoglykaemiás eseményekre vonatkozó adatgyűjtés sem érte el egy klinikai vizsgálat adatgyűjtésének pontosságát. Ennek ellenére azon a véleményen vagyunk, hogy a jelen vizsgálat betegpopulációja a NEAK finanszírozási rendeletnek megfelelő beválasztási feltételek miatt jól reprezentálta a 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő haza betegpopuláció azon részét, akiket a humán intenzifikált kezelés eredménytelensége vagy hypoglykaemiás események előfordulása miatt analóg intenzifikált kezelésre váltanak, ennek megfelelően a vizsgálat eredményeiből jól következtethetünk ezen populáció állapotának, vércukor-háztartásának és hypoglykaemiás eseményeinek alakulására.

### **Köszönetnyilvánítás**

Köszönet illeti a vizsgálatban részt vevő és alább felsorolt valamennyi kollégát: *Dr. Ádám Ildikó,*

*Dr. Ambrusics Anna, Dr. Baló Tímea, Dr. Balogh Zoltán, Dr. Bódis Beáta, Dr. Csécsi Gyöngyi, Dr. Deák László, Dr. Dezső Enikő, Dr. Dobó Edit, Dr. Dobó István, Dr. Domboróczki Zsolt, Dr. Drenyovszki Zita, Dr. Duray Gergő, Dr. Fazekas Gyula, Dr. Filó Andrea, Dr. Fodor István, Dr. Fulcz Ágnes, Dr. Gáll András, Dr. Hegedűs Judit, Dr. Kádár Csilla, Dr. Káplár Miklós, Dr. Kazi Zsuzsanna, Dr. Kis János, Dr. Kovács Irén, Dr. Lukács Margit, Dr. Mihály Éva, Dr. Móricz István, Dr. Nádas Judit, Dr. Páll István, Dr. Papp Zsuzsanna, Dr. Polocsányi Béla, Dr. Sepp Krisztián, Dr. Szabó Judit, Dr. Szabó Sándor, Dr. Szakács Piroska, Dr. Szfárli Enikő, Dr. Szilágyi Erzsébet, Dr. Takács József, Dr. Thaisz Erzsébet, Dr. Tóth Mária, Dr. Vass Viktor, Dr. Végh Tibor, Dr. Vida Klára* – a betegek toborzásáért és a vizsgálat lebonyolításáért.

## Irodalom

1. Riddle M C, Bolli G B, Ziemien M, Muehlen-Bartmer I, Bizet F, Home PD, et al.; on behalf of the EDITION 1 Study Investigators: New insulin glargine 300 units/mL vs. glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 1). *Diabetes Care* 2014; 37: 2755-2762. doi:10.2337/dc14-0991
2. Yki-Järvinen H, Bergenstal R, Ziemien M, Wardecki M, Muehlen-Bartmer I, Boelle E, et al.: New insulin glargine 300 units/mL vs. glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using oral agents and basal insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 2). *Diabetes Care* 2014; 37: 3235-3243. doi:10.2337/dc14-0990
3. Bolli G B, Riddle M C, Bergenstal R M, Ziemien M, Sestakauskas K, Goyeau H, et al. on behalf of the EDITION 3 study investigators: New insulin glargine 300 U/ml compared with glargine 100 U/ml in insulin-naïve people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: a randomized controlled trial (EDITION 3). *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 386-394. doi:10.1111/dom.12438
4. 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 and Metab* 2015; 17: 1107-1114. doi:10.1111/dom.12531
5. Becker RHA, 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): 637-643. doi:10.2337/dc14-0006
6. Meneghini L, Zhou F L, Bosnyak Z, Berria R, Jimenez J, Bailey T: Hypoglycemia risk associated with basal insulin use in type 2 diabetes (T2DM): the LIGHTNING study. 11th International Conference on Advanced Technologies & Treatments for Diabetes, Vienna, Austria, 2018; Abstr ATTD8-0420.
7. Inzucchi S E, Bergenstal R M, Buse J B, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al.: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38: 140-149. doi:10.2337/dc14-2441
8. Inzucchi S E, Bergenstal R M, Buse J B, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al.: Management of Hyperglycemia in Type2 Diabetes: A Patient-Centered Approach. Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012; 35: 1364-1379. doi:10.2337/dc12-0413
9. Zhou FL, Ye F, Berhanu P, Gupta VE, Gupta RA, Tech M, et al.: Real-world evidence on clinical and economic outcomes of switching to insulin glargine 300 Units/ml vs. other basal insulins in patients with type 2 diabetes on basal insulin. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 1293-1297. doi:10.1111/dom.13199
10. Sullivan SD, Bailey TS, Roussel R, Zhou F L, Bosnyak Z, Preblick R, et al.: Clinical outcomes in real-world patients with type 2 diabetes switching from first- to second-generation basal insulin analogues: Comparative effectiveness of insulin glargine 300 units/mL and insulin degludec in the DELIVER D+ cohort study. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 2148-2158. doi:10.1111/dom.13345
11. Khunti K, Alsifri S, Aronson R, Cigrovski Berkovic M, Enters-Weijnen C, Forsén T, et al.: Rates and predictors of hypoglycaemia in 27 585 people from 24 countries with insulin-treated type 1 and type 2 diabetes: the global HAT study. *Diabetes Obes Metab* 2018; 18: 907-915. doi:10.1111/dom.12689

Közlésre érkezett: 2018. szeptember 3.

Közlésre elfogadva: 2018. november 14.

## A levelezésért felelős szerző:

**Dr. Kovács Gábor**

Medico-Pharmecon Kft.

1131 Budapest, Madarász Viktor utca 13.

E-mail: kovacsgabodr@gmail.com