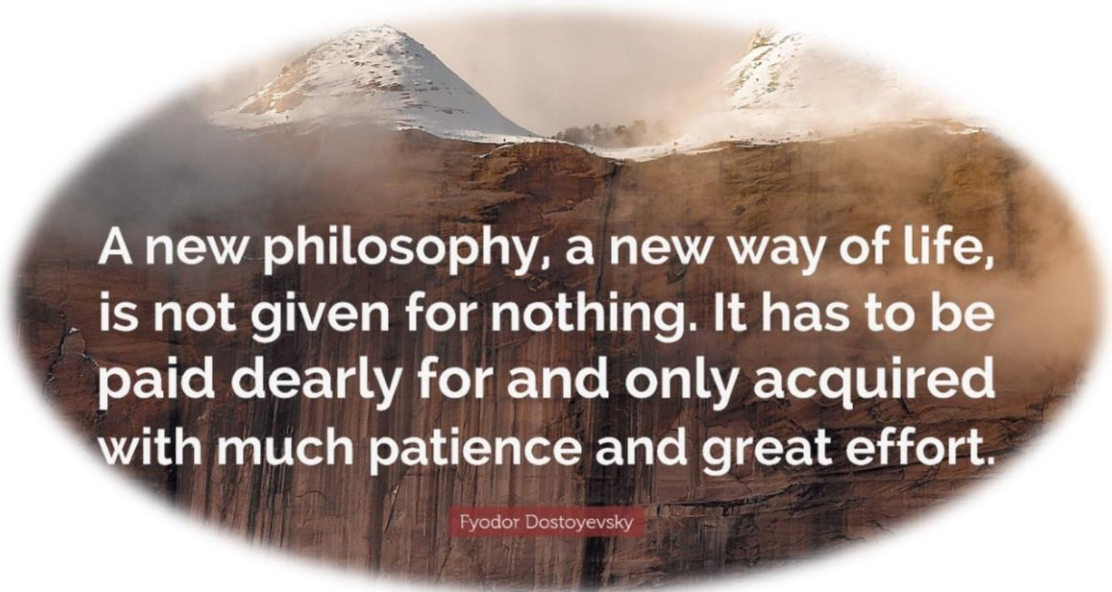


Nowa filozofia insulinoterapii, czyli Toujeo® w praktyce i teorii

Dr n. med. Bogumił Wolnik

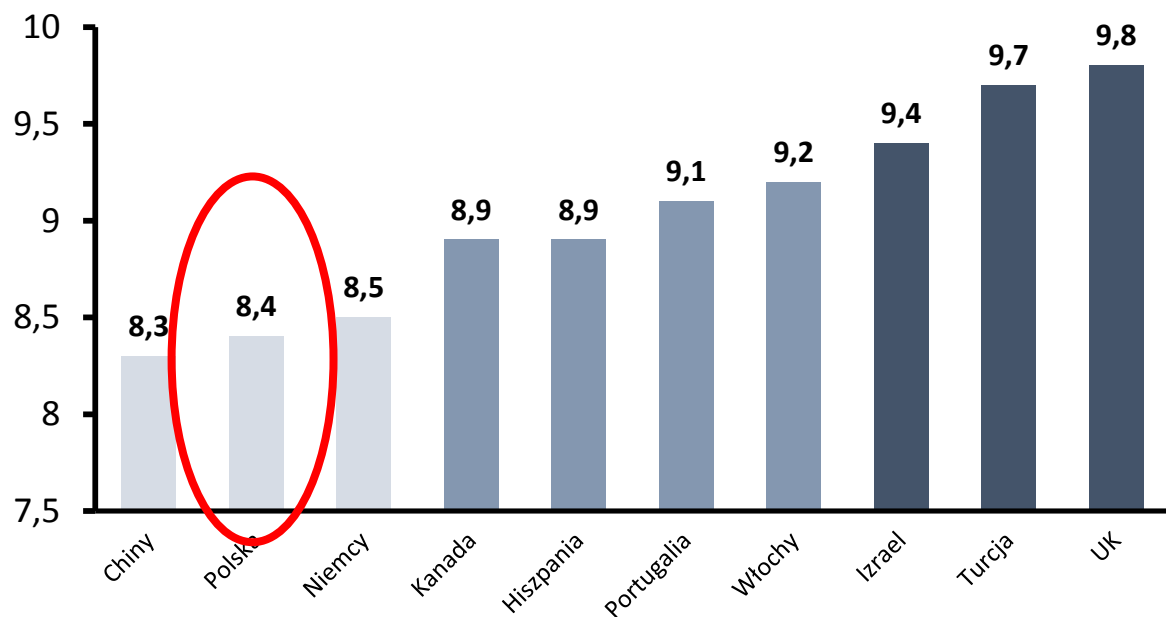
An oval-shaped graphic containing a painting of a mountain landscape. The mountains are covered in snow and partially shrouded in mist. The foreground shows dark, rocky terrain. Overlaid on the lower part of the image is a quote in white text.

A new philosophy, a new way of life,
is not given for nothing. It has to be
paid dearly for and only acquired
with much patience and great effort.

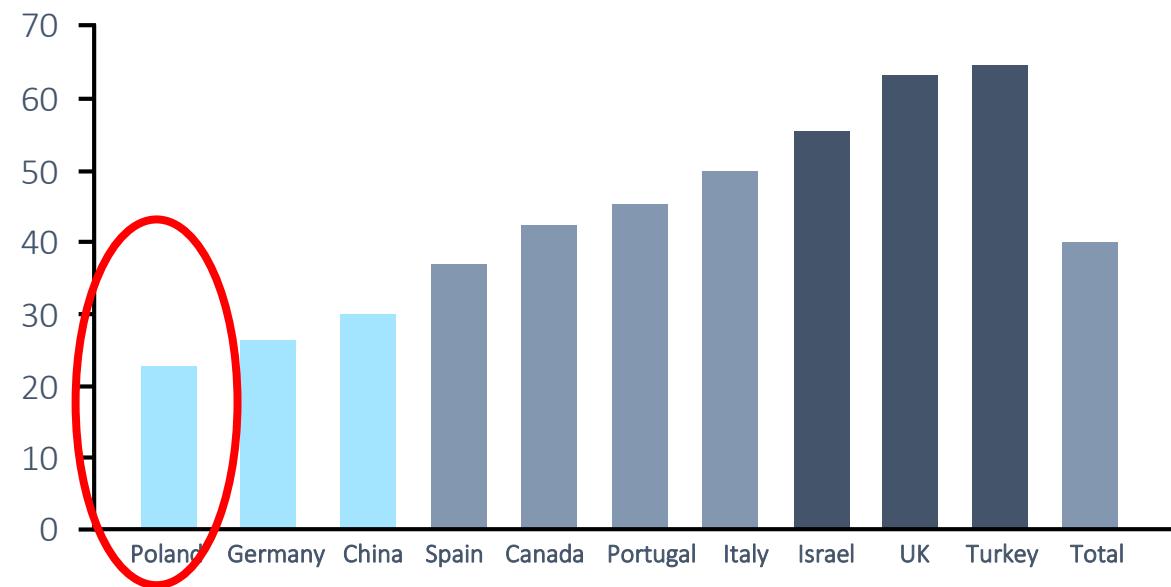
Fyodor Dostoyevsky

Insulinoterapia w Polsce jest rozpoczynana przy stosunkowo niskim HbA_{1c} w porównaniu do innych krajów.

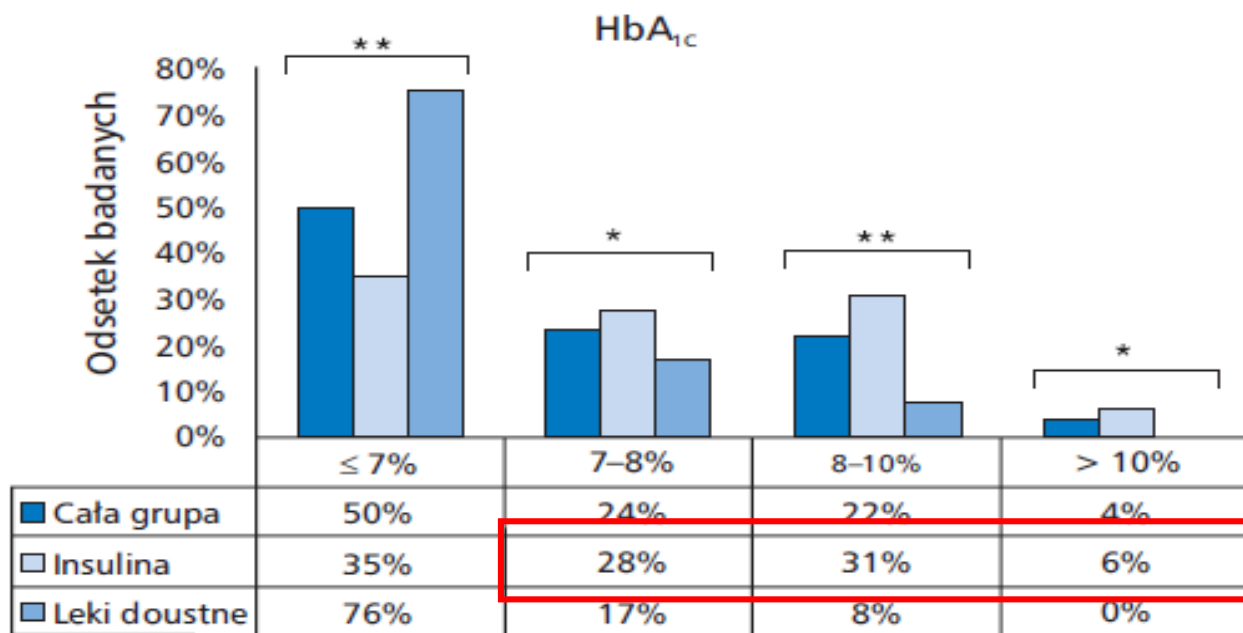
Średnia wartość HbA_{1c}
w momencie rozpoczęcia insulinoterapii



Odsetek pacjentów z HbA_{1c} ≥9.0%
w momencie rozpoczęcia insulinoterapii



Większość pacjentów z cukrzycą typu 2. leczonych insuliną nie osiąga celów terapii.



Rozkład hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) z podziałem na osoby przyjmujące insulinę (w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym) oraz leki doustne (bez insuliny).

*p < 0,05; **p < 0,001

2/3
pacjentów z cukrzycą
typu 2. leczonych
insuliną ma
HbA_{1c} > 7%.

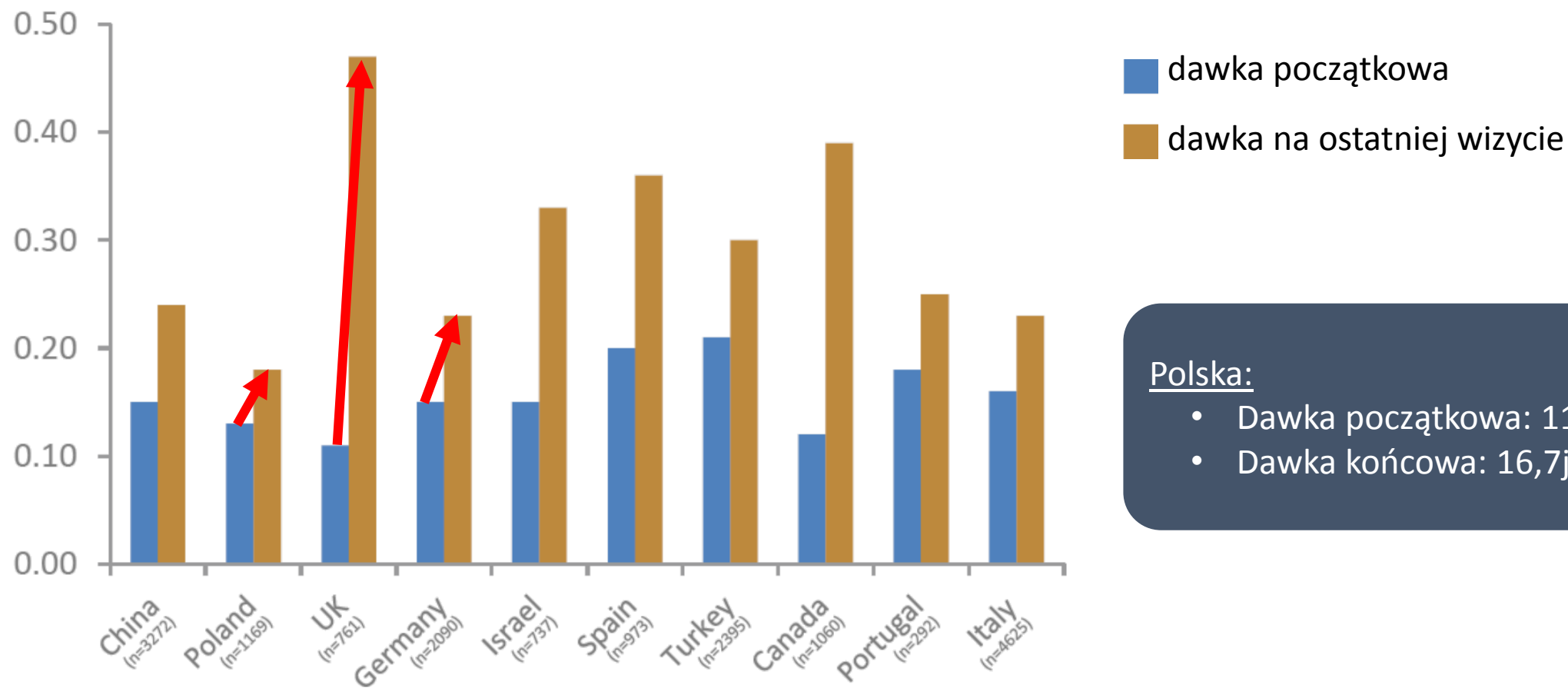
Stosowanie insulinoterapii przez pacjentów jest niezadowalające.

- 1/3 pacjentów zgłasza pominięcie dawki/nie stosowanie się do zaleconego dawkowania co najmniej w 1 dniu ostatniego miesiąca
 - Średnio jest to 3.3 dnia
- ¾ lekarzy zgłasza, że pacjenci nie stosują się do zalecanego dawkowania
 - Średnio jest to 4.3 dni w miesiącu z pominiętą dawką/nie stosowaniem się do zaleconego dawkowania insuliny bazalnej

	Zgłaszane przez pacjentów nie stosowanie się do zaleceń, %
Japonia	43.8
USA	41.9
UK	41.4
Niemcy	39.8
Chiny	33.3
Turcja	24.1
Hiszpania	22.5
Francja	19.4
Ogółem	33.2

Międzynarodowe internetowe badanie GAPP. Uczestniczyło 1,250 lekarzy leczących cukrzycę oraz 1,530 pacjentów leczonych insuliną (180 z CT1, 1,350 z CT2)

Brak zwiększania dawki insuliny nie pozwala na osiągnięcie celów terapeutycznych

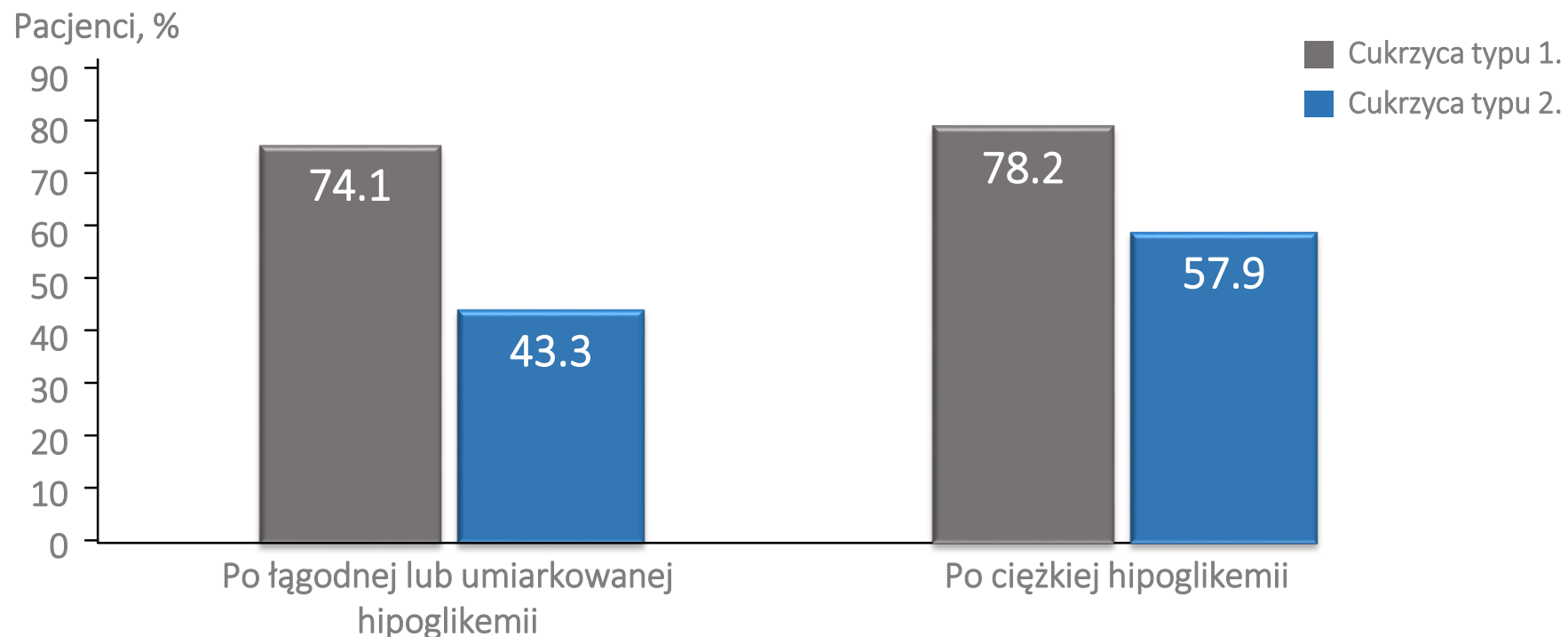


Polska:

- Dawka początkowa: 11,4j. (0,13 j/kg)
- Dawka końcowa: 16,7j. (0,18j/kg)

Strach przed hipoglikemią ogranicza stosowanie zalecanych dawek insuliny.

Odsetek pacjentów zmieniających dawkę insuliny w celu uniknięcia hipoglikemii



Hipoglikemia jest często niezauważana przez pacjentów

- Wiele epizodów jest bezobjawowych; dane z CGM wskazują, że nierozpoznana hipoglikemia jest bardzo częsta u pacjentów leczonych insuliną
 - 63% pacjentów z cukrzycą typu 1. i 47% z cukrzycą typu 2. miała niezauważone hipoglikemie zarejestrowane w CGM (n=70)¹

74% wszystkich epizodów wystąpiło w nocy

- W innym badaniu 83% hipoglikemii wychwyconych w CGM nie zostało zauważonych przez pacjentów z cukrzycą typu 2. (n=31)²

54% epizodów hipoglikemii wystąpiło w nocy, żaden nie został zauważony przez pacjentów

Jakiej insuliny bazalnej potrzebujemy?

Płaski profil farmakokinetyczny.
Długi czas działania (>24 godz).



Możliwość bezpiecznego zwiększania dawki insuliny do uzyskania skutecznej kontroli FPG

Płaski profil farmakodynamiczny,
mała zmienność wewnątrzsobnicza,
duża powtarzalność działania



Stabilne obniżenie całodobowego profilu glikemii.
Przewidywalny efekt w kolejnych dniach leczenia.

Elastyczny, bezpieczny dla pacjenta
schemat dawkowania.
Minimalny wpływ na masę ciała.

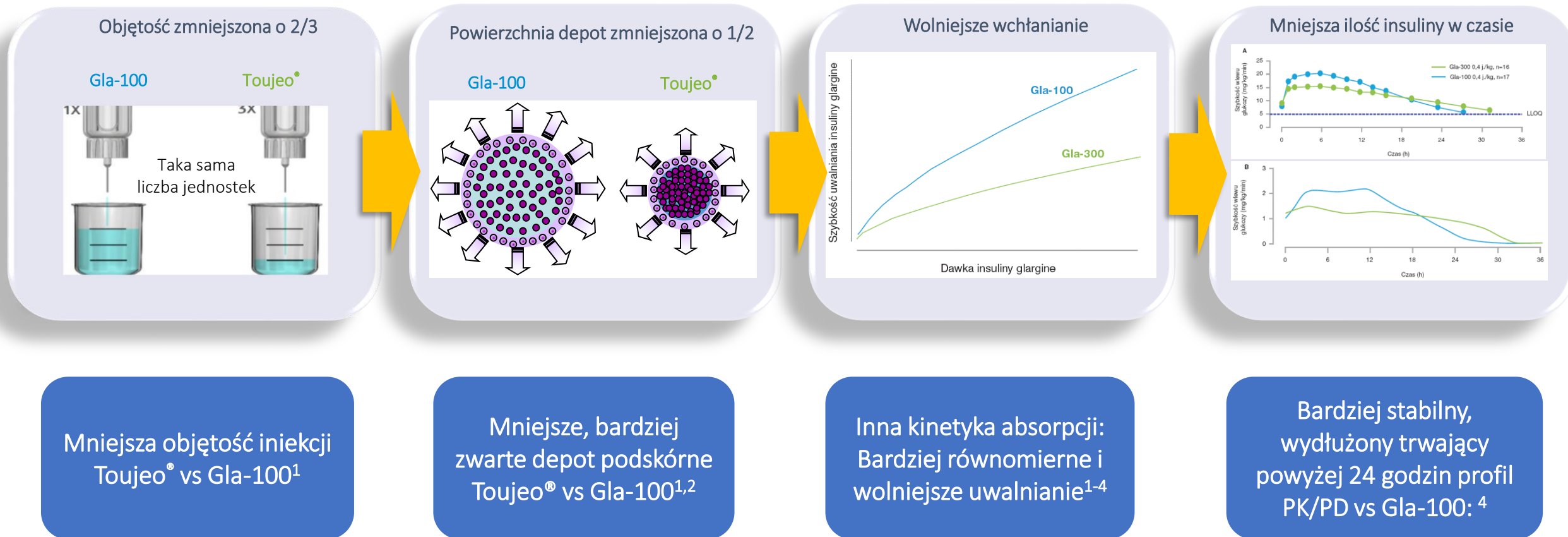


Poprawa współpracy z pacjentem/stosowania się do zaleceń terapii.

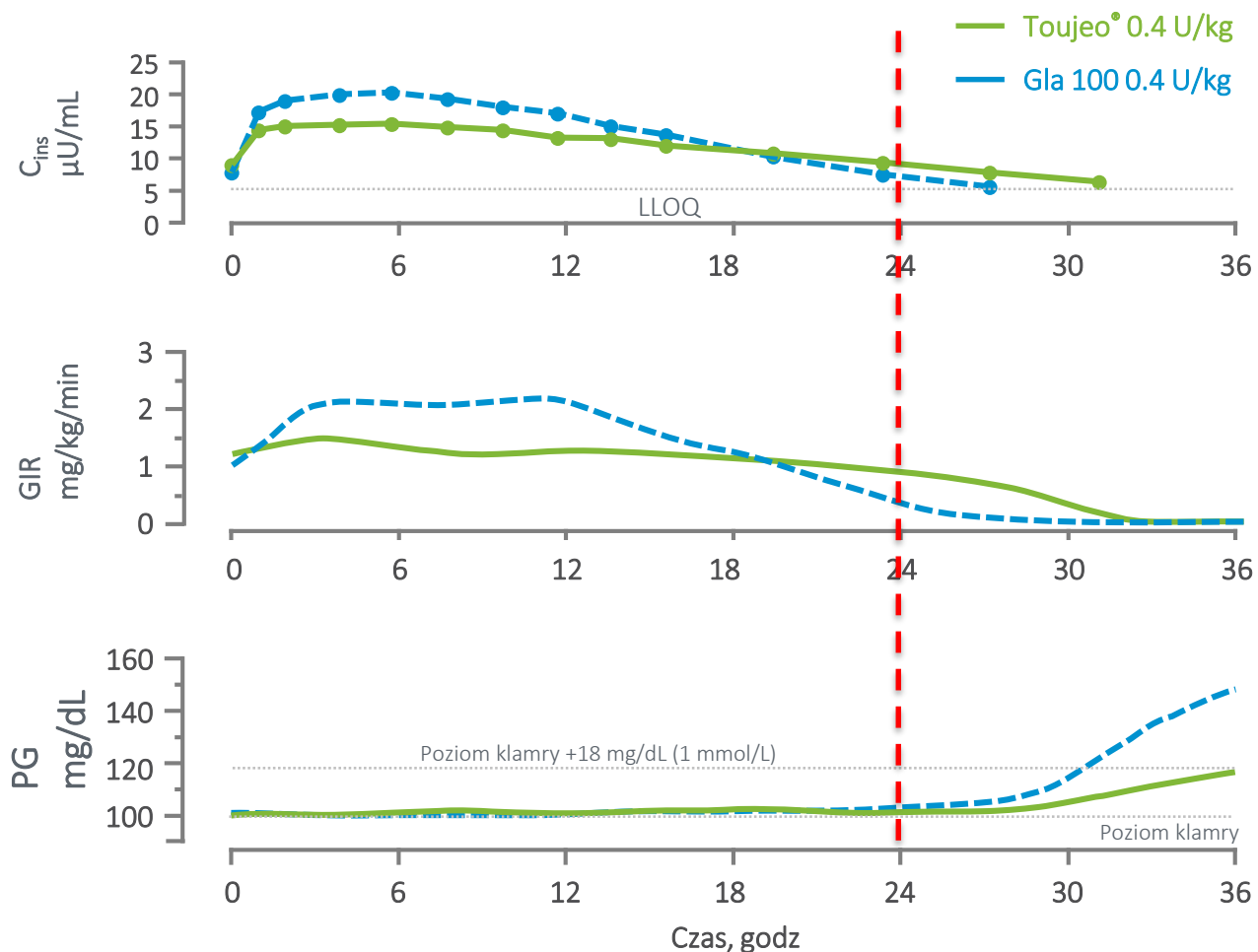
Czy Toujeo może spełnić kryteria idealnej insuliny bazalnej?

Albert Syta

Toujeo[®] to nie po prostu skoncentrowana glargina (300 U/mL).
To nowa insulina o odmiennych właściwościach.



Toujeo® płaski profil działania przez pełne 24 godziny.



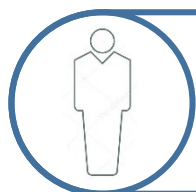
Toujeo w stanie równowagi działa przez pełne 24 godziny na bardziej stabilnym poziomie (mniejsze różnice pomiędzy efektem maksymalnym i minimalnym).

Przypadek 1.

Cukrzyca typu 2. nieskutecznie leczona lekami doustnymi.

Dr n. med. Bogumił Wolnik

Pacjentka H.B.



Opis pacjenta

- Wiek: 67 lat, emerytka
- Cukrzyca typu 2 rozpoznana przypadkowo w 2006 r
- Inne schorzenia:
 - nadciśnienie tętnicze (enarenal 5 mg 1x1; bisoprolol 5 mg 1x1)
 - Hiperlipidemia mieszana (simvastatyna 40 mg)
- Brak przewlekłych powikłań cukrzycy



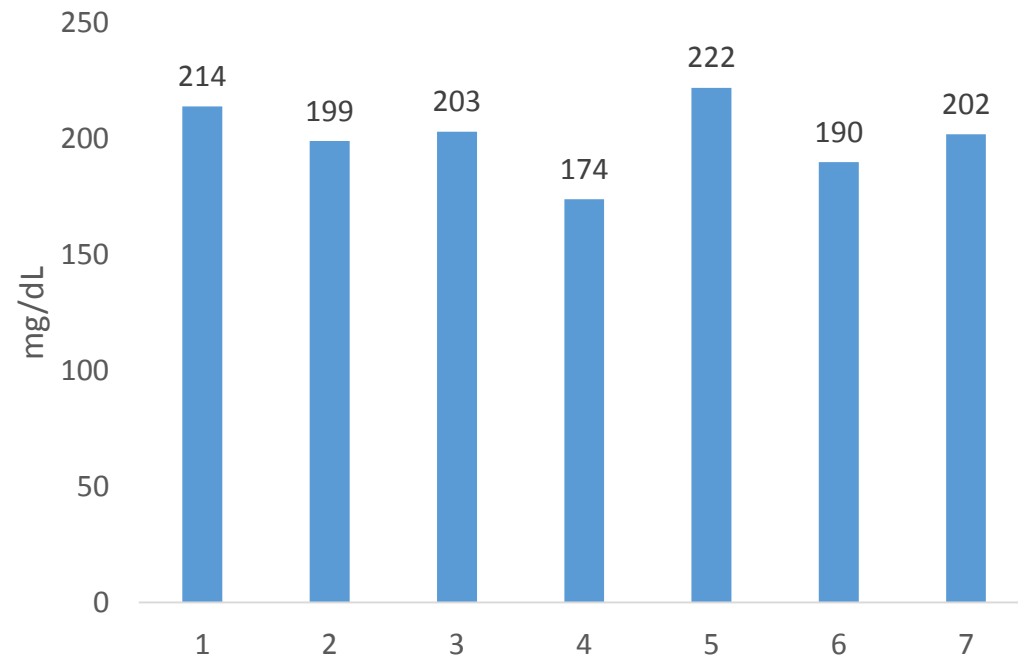
Historia choroby

- Hba_{1c}: 8,2 %
- BMI: 34,7 kg/m²
- RR 120/80 mmHg
- Obecne leczenie
 - Gliklazyd MR 60 mg 1x1
 - Sitagliptyna 100 mg 1x1
 - Nietolerancja metforminy

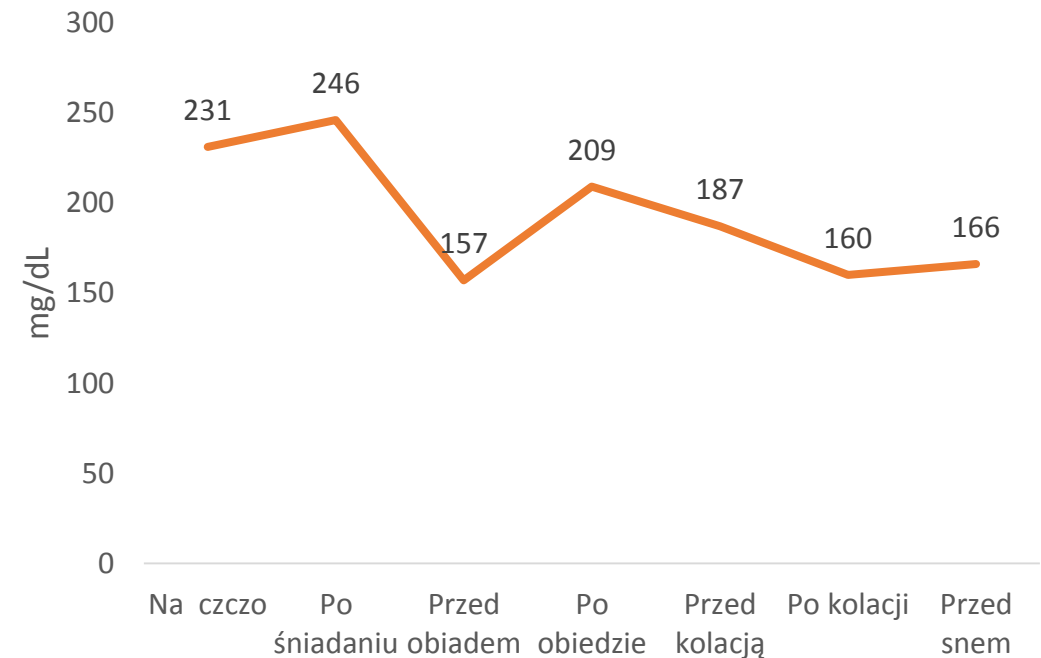
Pacjentka H.B.

Początkowe wyrównanie cukrzycy

Glikemie na czczo w kolejnych dniach



Dobowy profil glikemii



Pacjentka H.B.



Problem kliniczny

- Niezadowalająca kontrola cukrzycy ($\text{HbA}_{1c}=8,2\%$)
- Wysokie glikemie na czczo (średnia z 7 dni=201 mg/dL)
- Pacjentka bez powikłań cukrzycy
- Zalecana wartość HbA_{1c} : $\leq 7\%$

Pacjentka H.B.



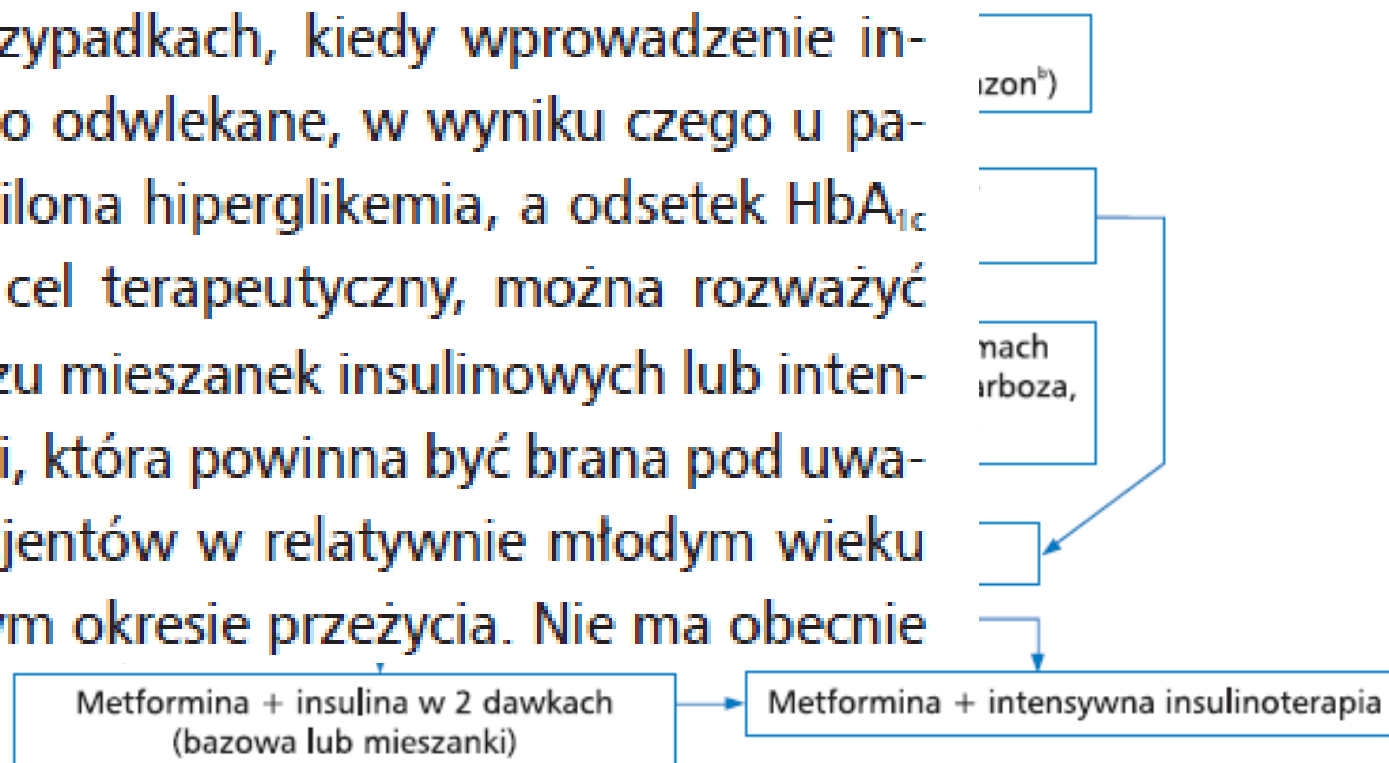
Opcje terapeutyczne

- Inhibitor SGLT 2
 - Agonista GLP-1
 - Insulina bazowa
 - Mieszanka
-

Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2017

Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego

W wybranych przypadkach, kiedy wprowadzenie insuliny było zbyt długo odwlekane, w wyniku czego u pacjenta występuje nasilona hiperglikemia, a odsetek HbA_{1c} znacznie przekracza cel terapeutyczny, można rozważyć wprowadzenie od razu mieszanek insulinowych lub intensywnej insulinoterapii, która powinna być brana pod uwagę szczególnie u pacjentów w relatywnie młodym wieku o długim oczekiwany okresie przeżycia. Nie ma obecnie



Insulina bazowa - NPH



Zalety

- prosty model insulinoterapii
- kryteria refundacyjne



Wady

- iniekcje – często dwie
- zwiększone ryzyko hipoglikemii głównie nocnych
- duża zmienność działania (zawiesina)
- przyrost masy ciała

Analog ultradługodziałający



Zalety

- skuteczna kontrola glikemii
- małe ryzyko hipoglikemii
- niska zmienność
- prosty model insulinoterapii
- elastyczna pora dawkowania
- neutralny wpływ na masę ciała



Wady

- iniekcje
- dłuższy czas potrzebny do uzyskania stanu stacjonarnego
- kryteria refundacyjne

Insulina bazowa - NPH

Stęż. glukozy Szacowana wartość HbA1c **7,4% lub 57 mmol/mol**

**ŚREDNIE STĘŻ.
GLUKOZY** **167** mg/dL

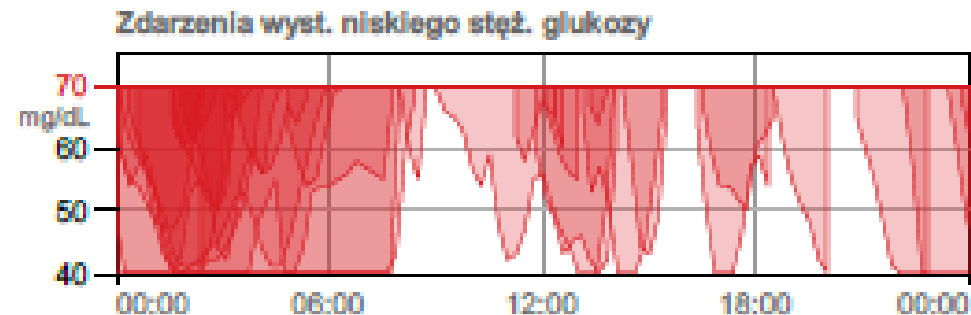
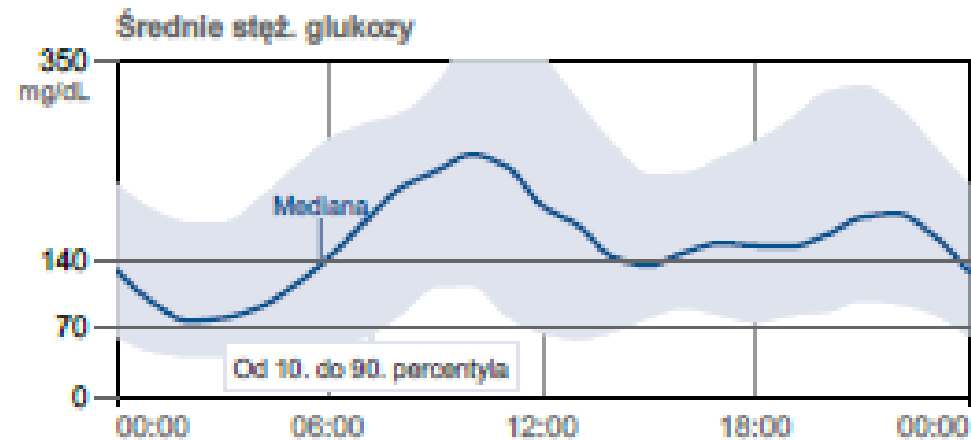
% powyżej wart. docelowych **57** %

% w zakresie docelowym **29** %

% poniżej wart. docelowych **14** %

**ZDARZENIA WYST.
NISKIEGO STĘŻ.
GLUKOZY** **25**

Średni czas trwania **203** Min.



Insulina bazowa – Glargina U-300

Stęż. glukozy Szacowana wartość HbA1c **6,6% lub 49 mmol/mol**

**ŚREDNIE STĘŻ.
GLUKOZY** **143** mg/dL

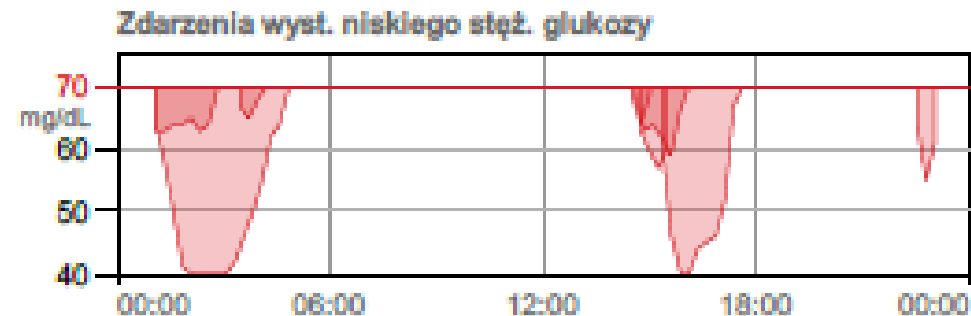
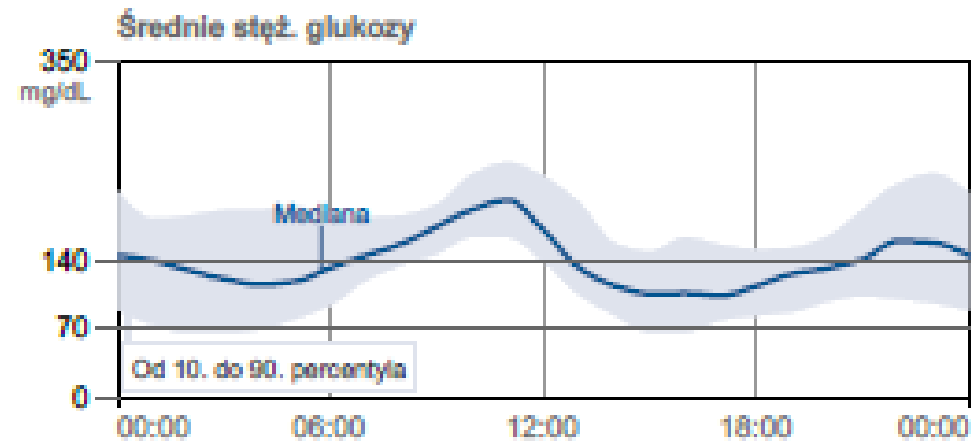
% powyżej wart. docelowych **50** %

% w zakresie docelowym **45** %

% poniżej wart. docelowych **5** %

**ZDARZENIA WYST.
NISKIEGO STĘŻ.
GLUKOZY** **8**

Średni czas trwania **113** Min.



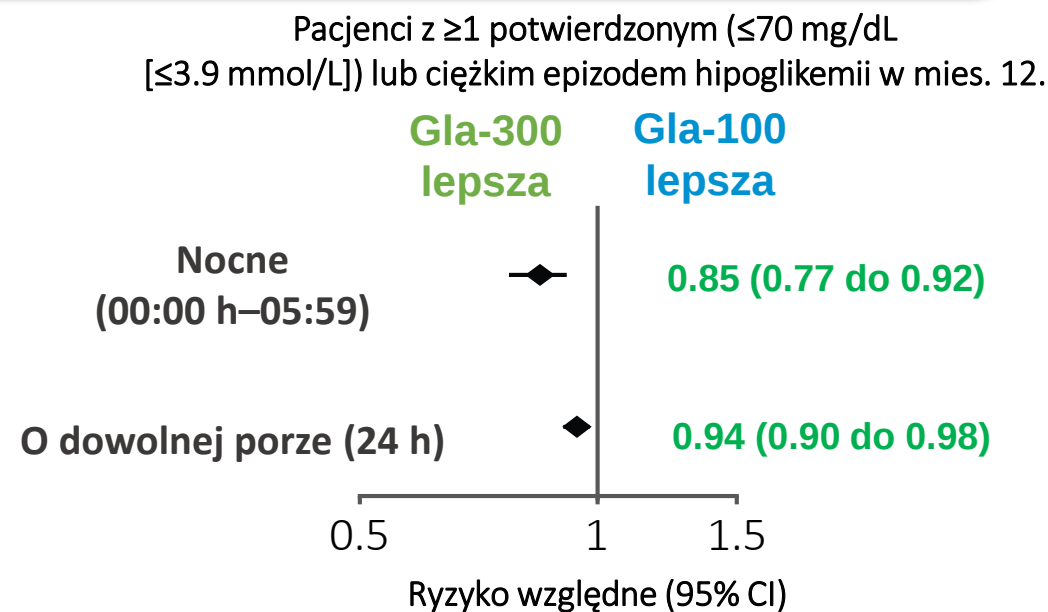
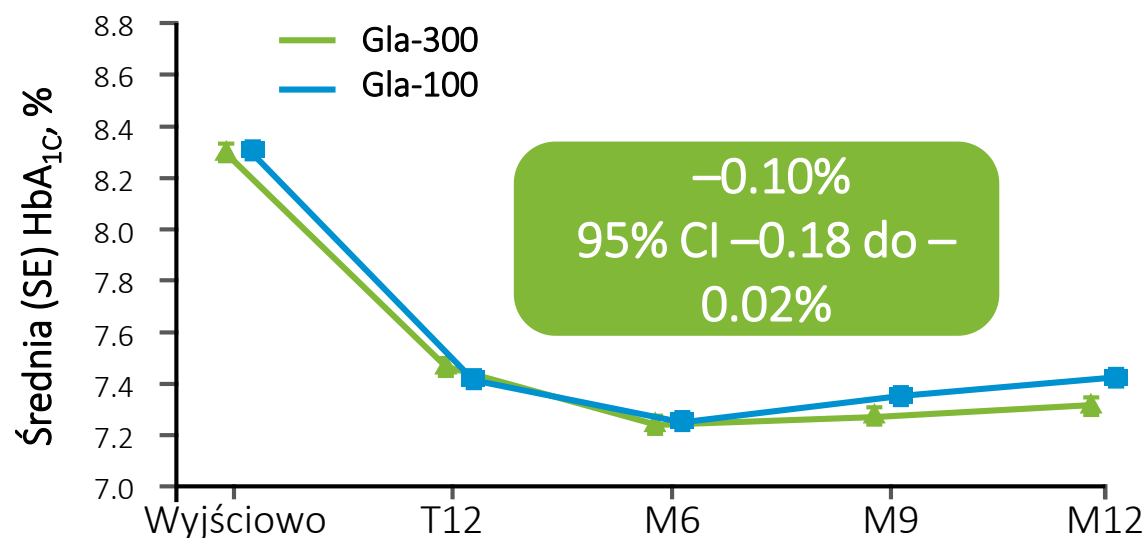
Co na to dane z badań klinicznych z wykorzystaniem Toujeo?

Albert Syta



Skuteczność i bezpieczeństwo Toujeo w cukrzycy typu 2. – metaanaliza badań EDITION 1, 2, 3 po 12 miesiącach.

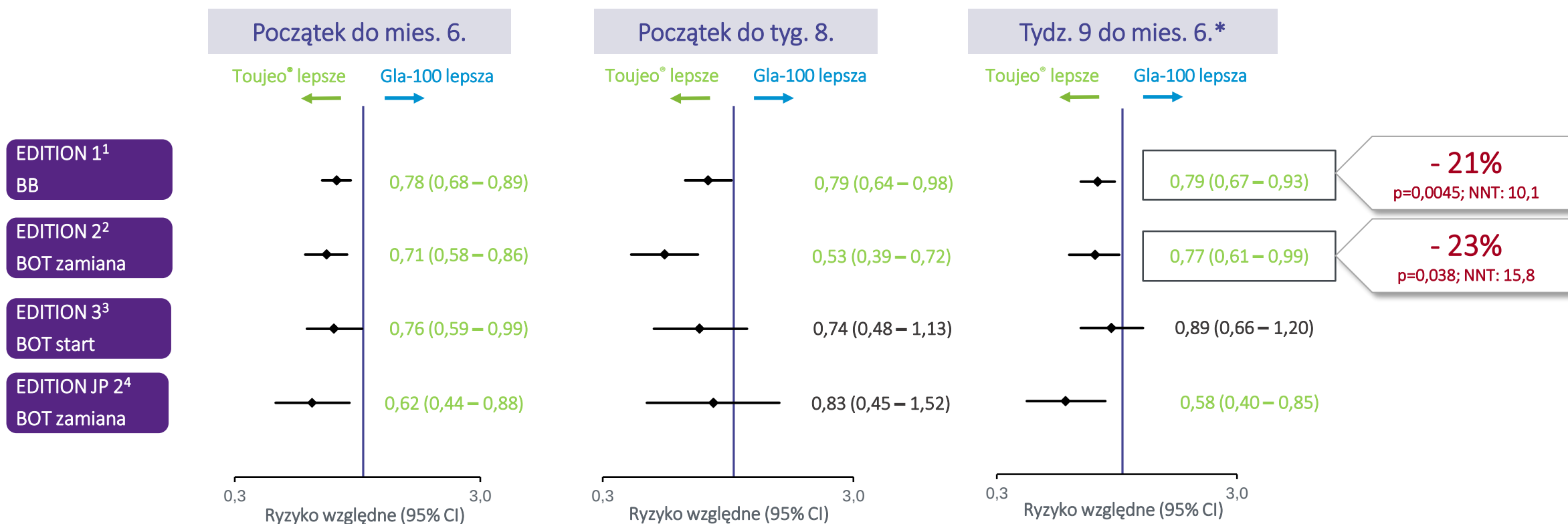
Większa i trwalsza redukcja HbA_{1c} przy mniejszej częstości hipoglikemii i mniejszym przyroście masy ciała dla Toujeo®



- 3.2% uczestników leczonych Gla-300 i 3.6% leczonych Gla-100 miało ≥1 epizod ciężkiej hipoglikemii o dowolnej porze doby (24 godz.) (ryzyko względne: 0.89; 95% CI 0.59 do 1.35)
- Mniejszy przyrost masy ciała dla Gla-300 vs Gla-100 [średnia różnica LS -0.40 kg (95% CI -0.71 do -0.09; P=0.0117)]
- Dawka Toujeo w M12: 90,5 U. Dawka glarginy-100: 79,3U

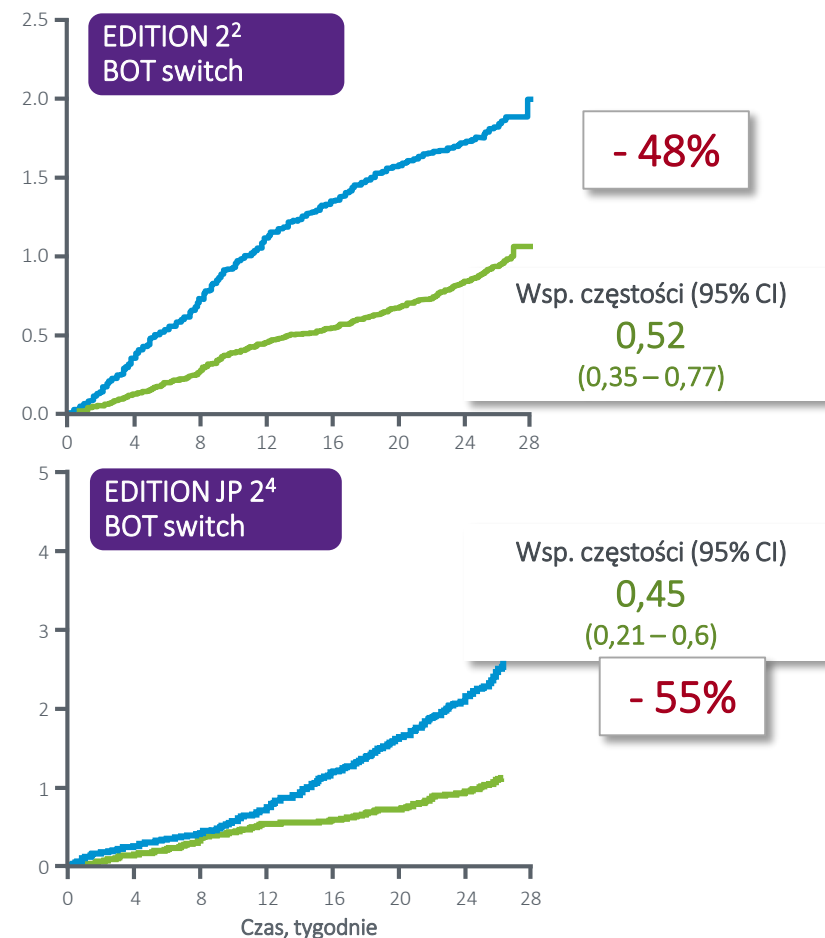
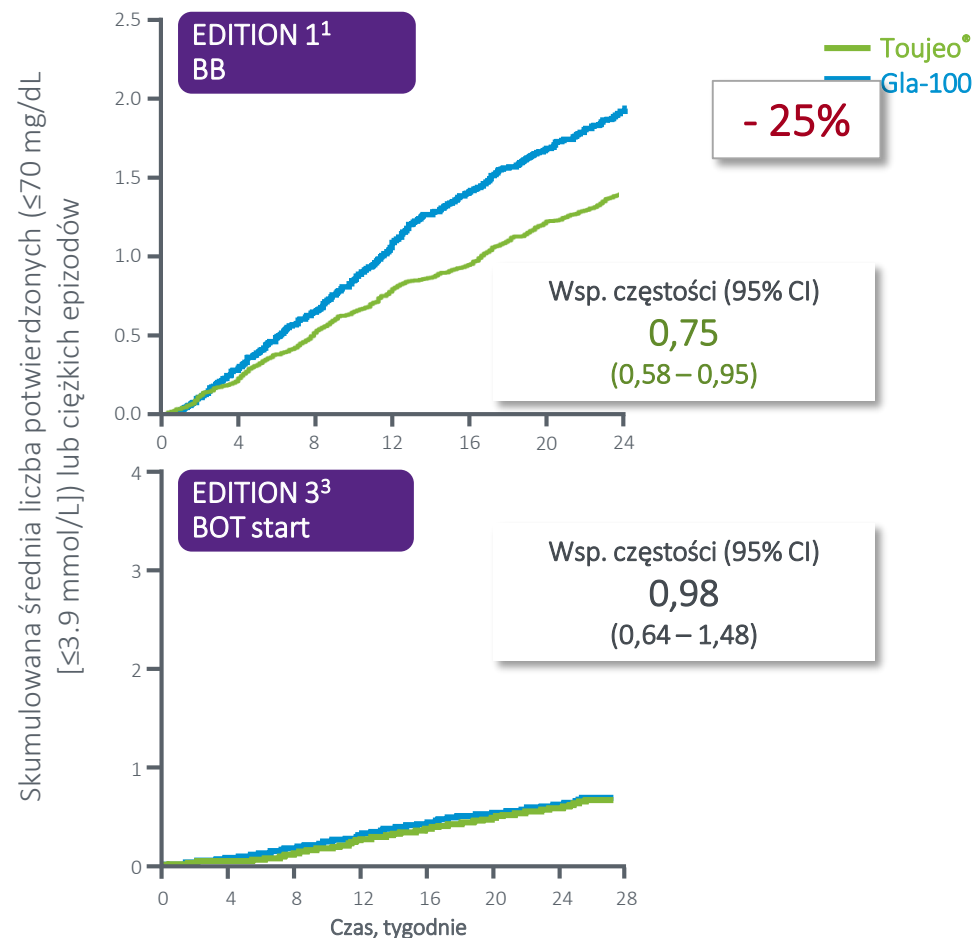
Mniejsze ryzyko potwierdzonych (≤ 70 mg/dL [≤ 3.9 mmol/L]) lub ciężkich nocnych hipoglikemii u pacjentów z T2DM leczonych Toujeo®

Liczby pacjentów doświadczających ≥ 1 epizodu

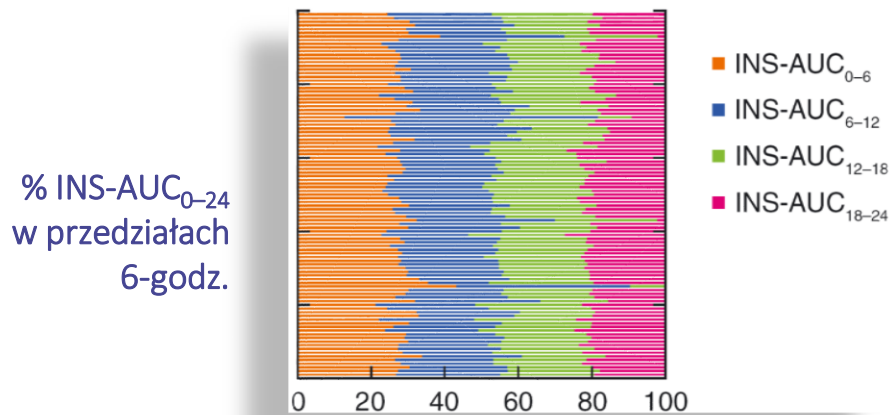


Mniejsza liczba potwierdzonych (≤ 70 mg/dL [≤ 3.9 mmol/L]) lub ciężkich nocnych hipoglikemii u pacjentów z T2DM leczonych Toujeo®

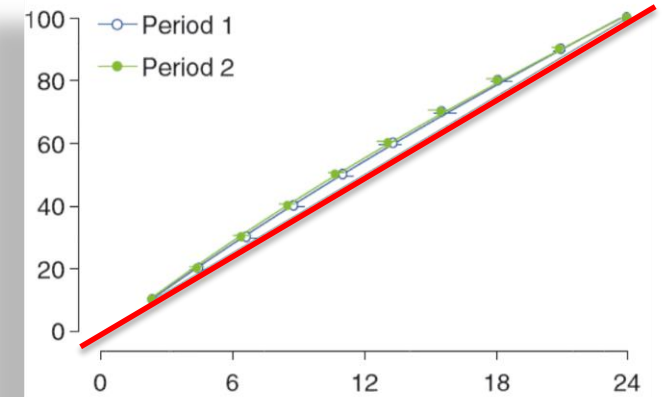
skumulowana liczba epizodów na pacjenta na rok



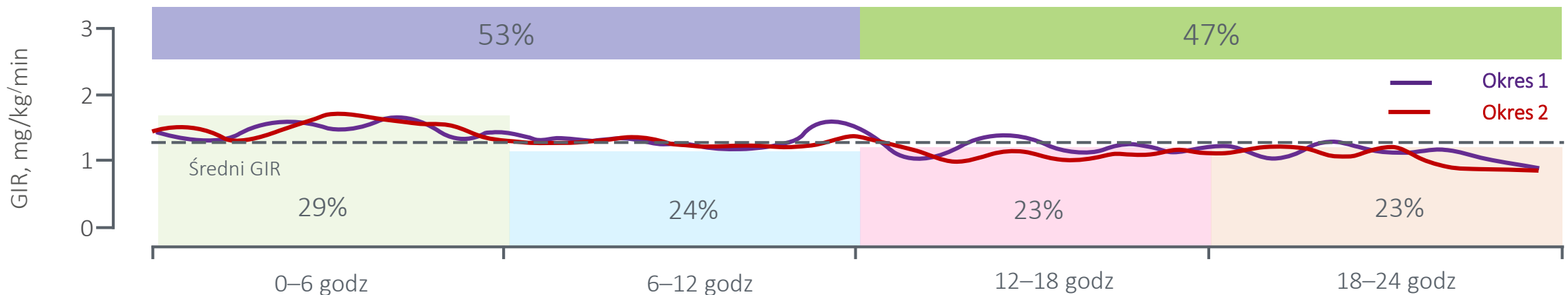
Toujeo® - stabilny profil działania w ciągu 24 h., niska zmienność wewnątrz- i międzyosobnicza



% INS-AUC₀₋₂₄
ekspozycji na insulinę



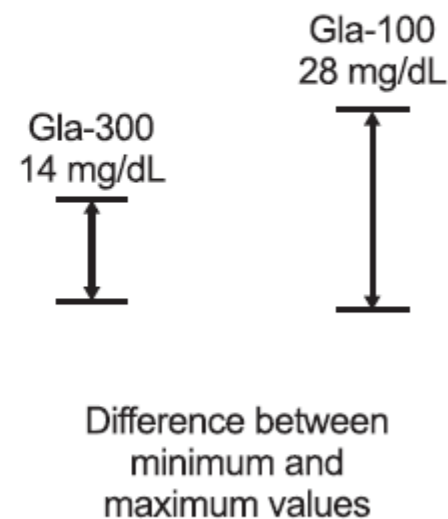
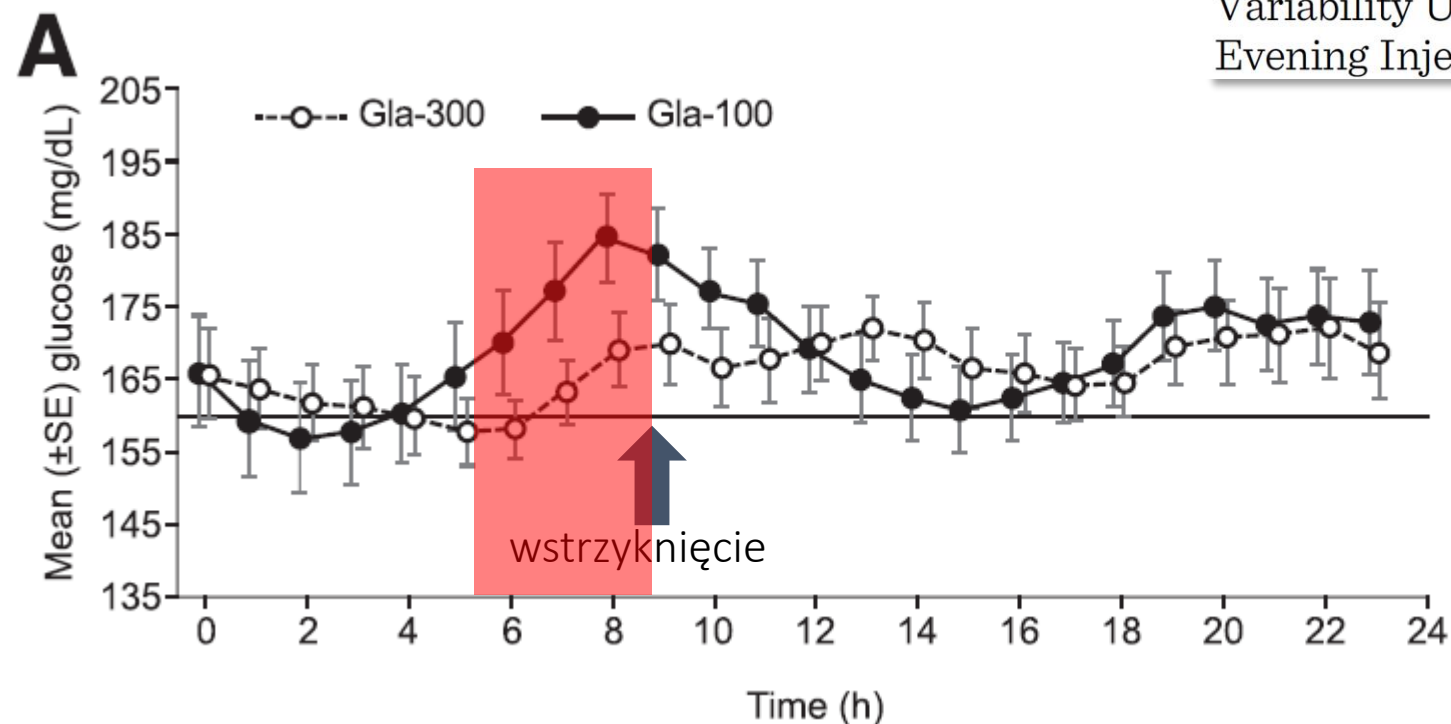
Rozkład GIR-AUC w ciągu doby w przedziałach 6- i 12- godzinnych jako odsetek całkowitego AUC



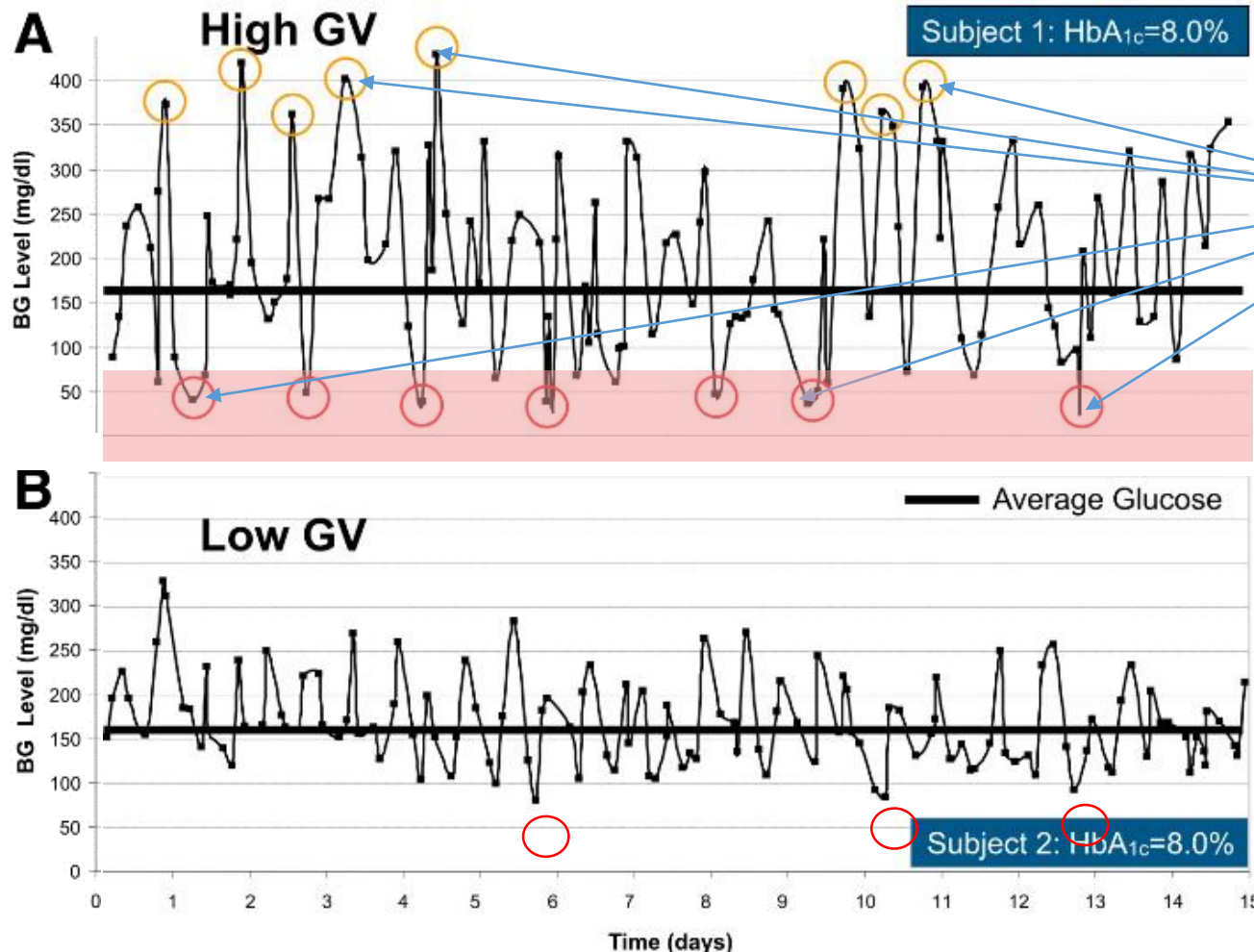
Toujeo[®] wykazuje mniejszą amplitudę zmienności glikemii vs glargina 100 j/ml.

Comparison of Insulin Glargine
300 U/mL and 100 U/mL in Adults
With Type 1 Diabetes: Continuous
Glucose Monitoring Profiles and
Variability Using Morning or
Evening Injections

Richard M. Bergenstal,¹ Timothy S. Bailey,²
David Rodbard,³ Monika Ziemer,⁴
Hailing Guo,⁵ Isabel Muehlen-Bartmer,⁴
and Andrew J. Ahmann⁶



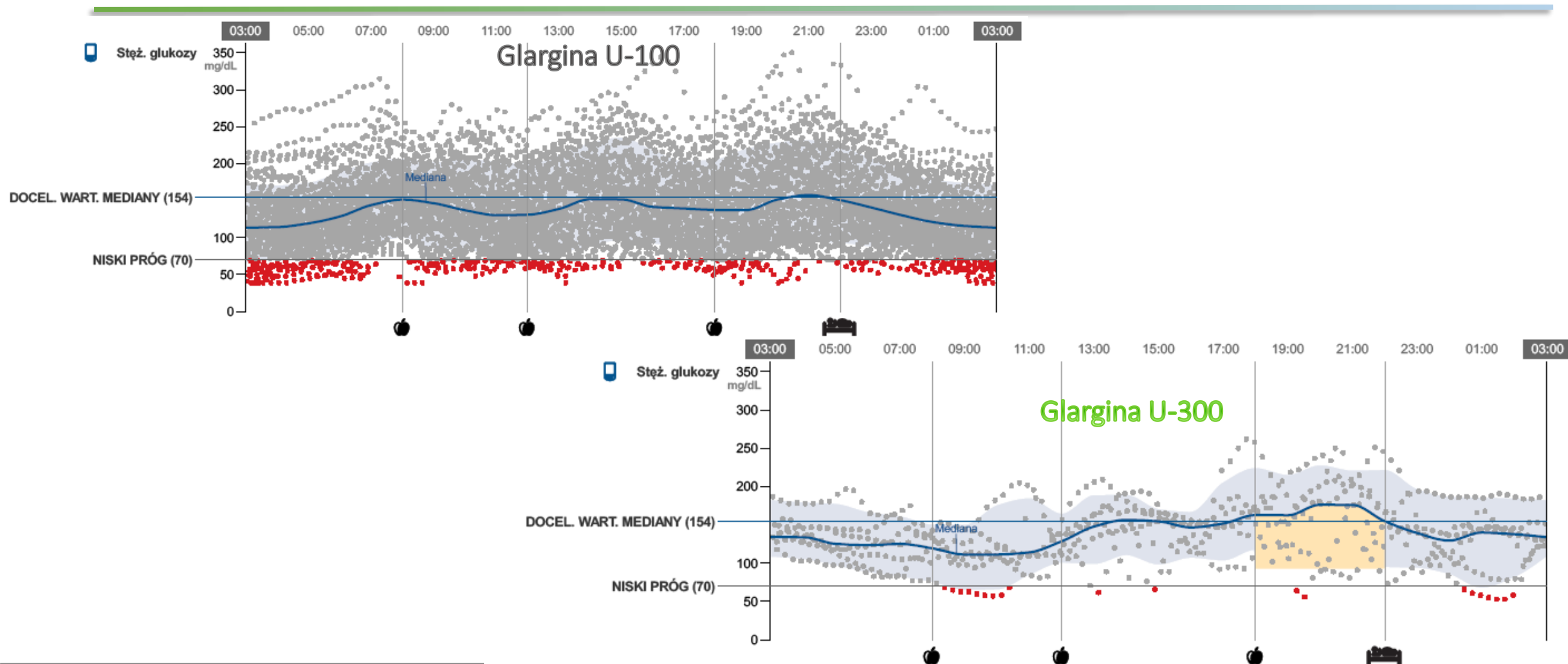
Zmienność glikemii prowadzi do występowania ekstremalnych poziomów glikemii mimo niskiej HbA_{1c}



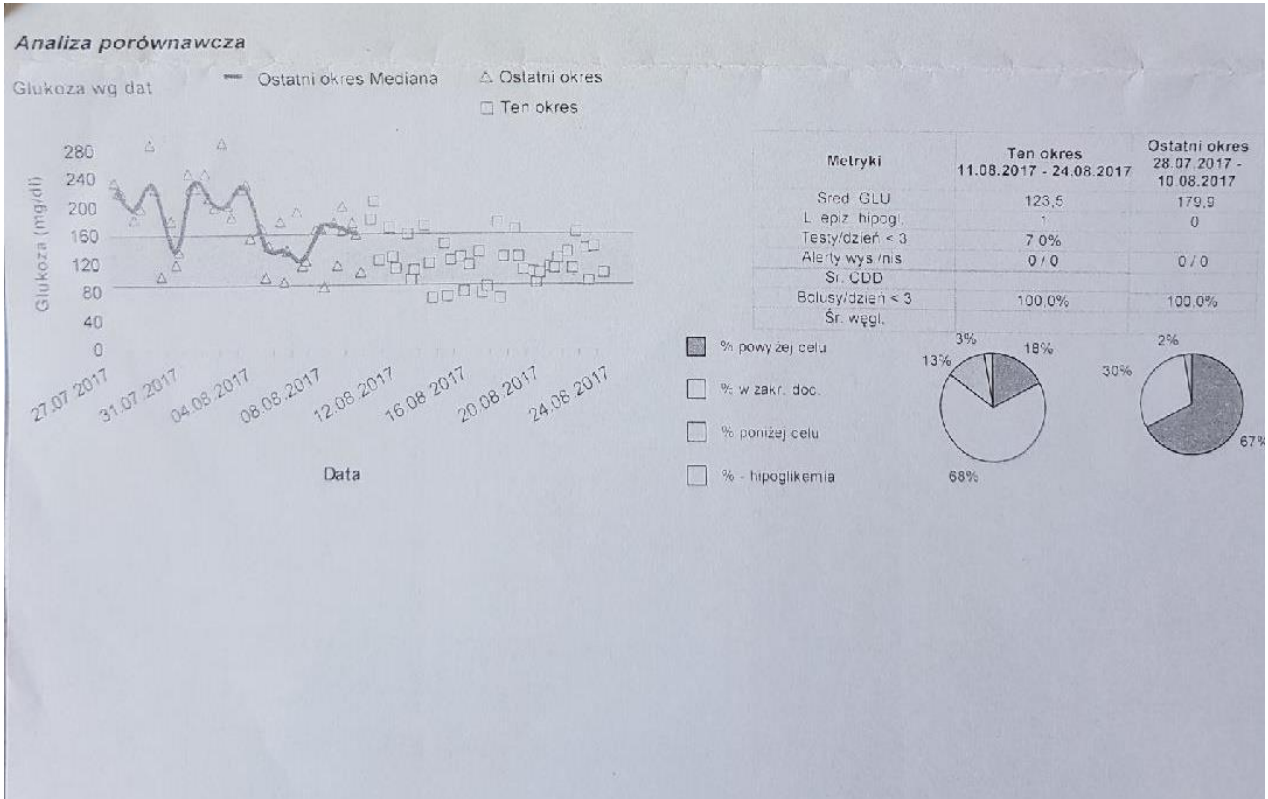
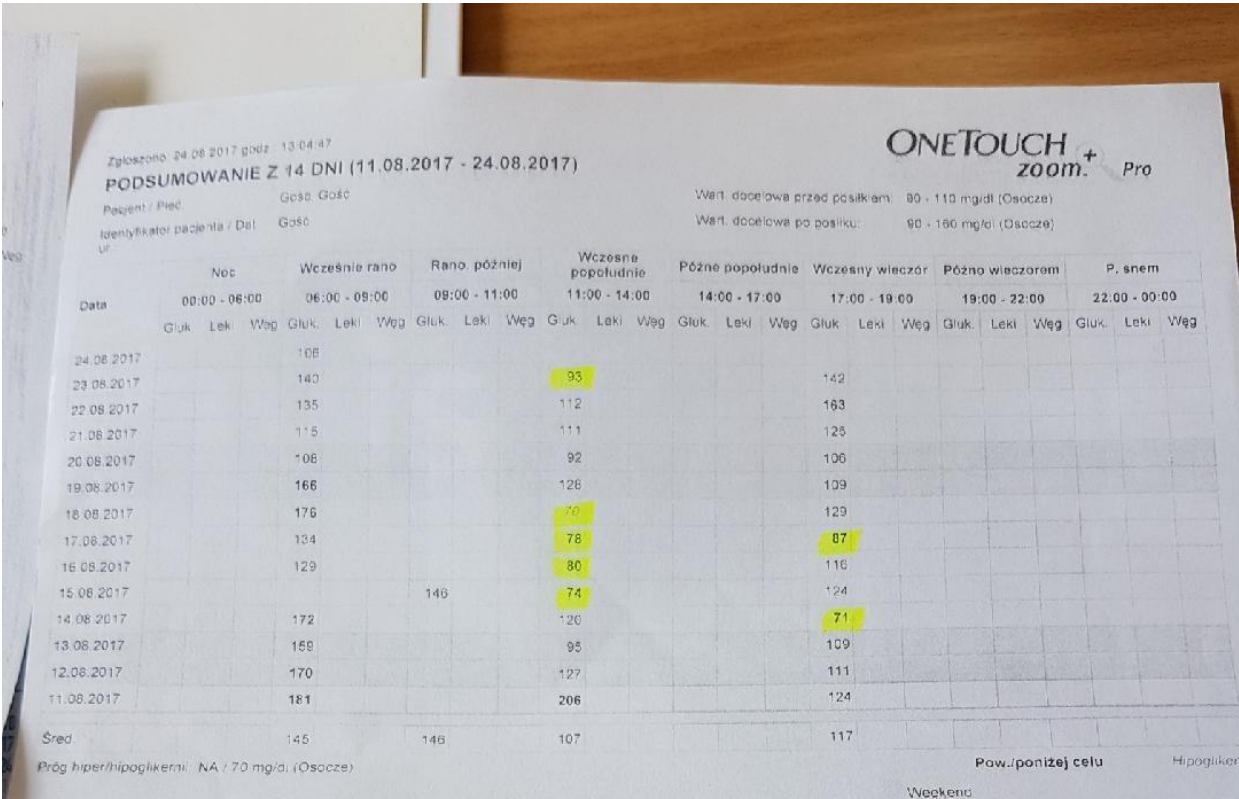
Liczne epizody hiperglikemii i hipoglikemii

Ograniczone ryzyko hiperglikemii i hipoglikemii

Dane kliniczne z codziennej praktyki

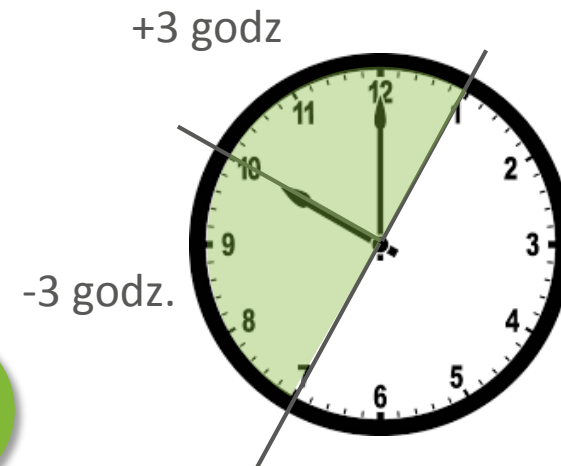


Z życia wzięte



Toujeo® pozwala na elastyczniejsze podawanie

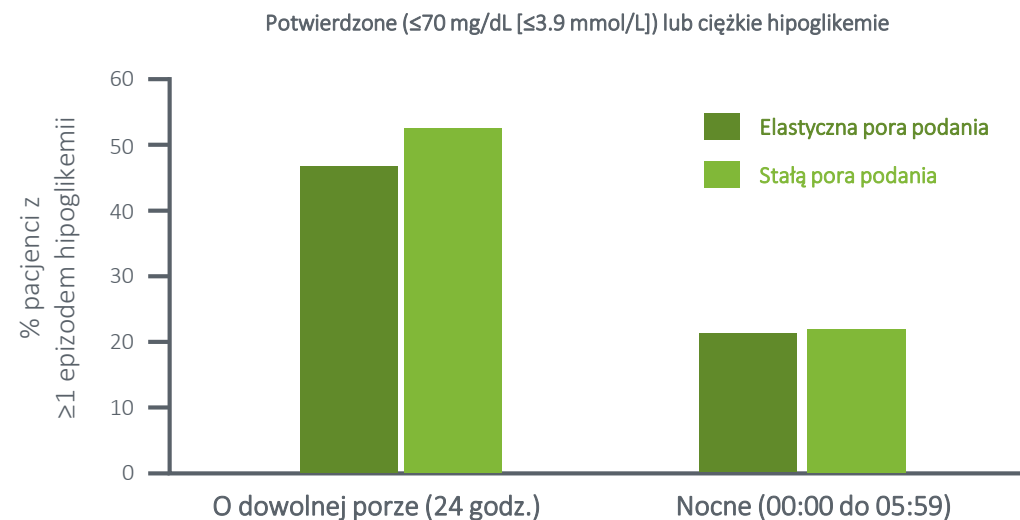
Podawanie Toujeo® z elastyczną porą wstrzyknięcia nie miało wpływu na skuteczność w kontroli glikemii i częstość hipoglikemii.



Wyrównanie cukrzycy Połączone dane pod badań EDITION 1 i 2

	Elastyczna pora podania n=99	Stała pora podania n=95
HbA_{1c}, %		
Mies. 6., średnia (SD)	7.30 (0.93)	7.30 (0.96)
Mies. 6–9, średnia zmiana LS (SE)	0.05 (0.06)	0.00 (0.07)
średnia różnica LS (95% CI)	0.05 (–0.13 do 0.23)	

Bezpieczeństwo terapii Połączone dane pod badań EDITION 1 i 2



Porównanie objętości dawki insuliny

Insulina 100 j./ml

(insulina NPH, insulina glargine 100 j./ml)



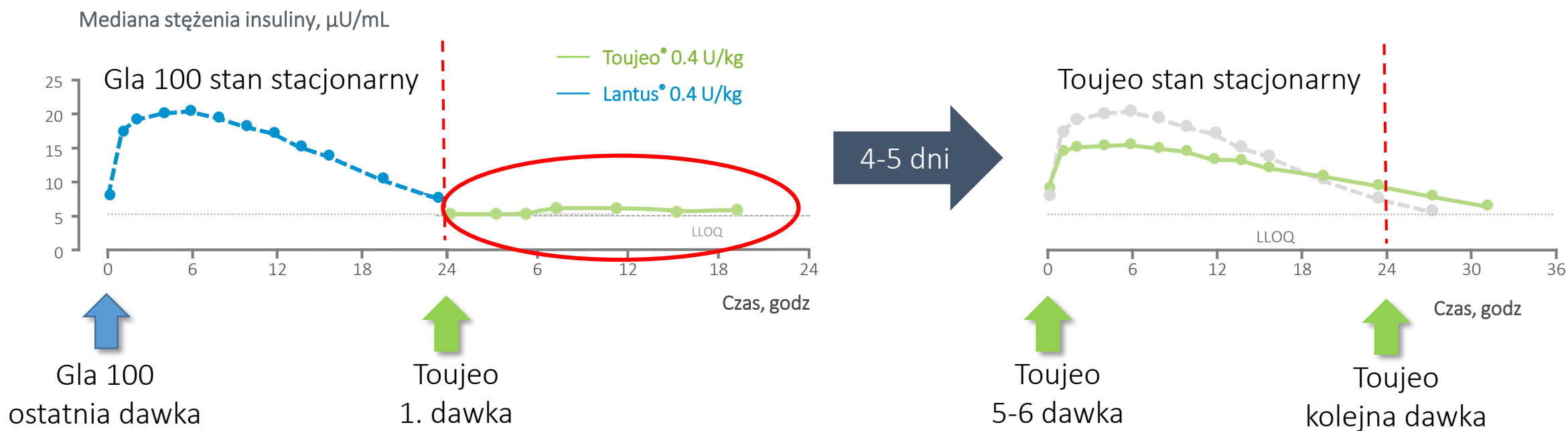
Insulina

glargine 300 j./ml



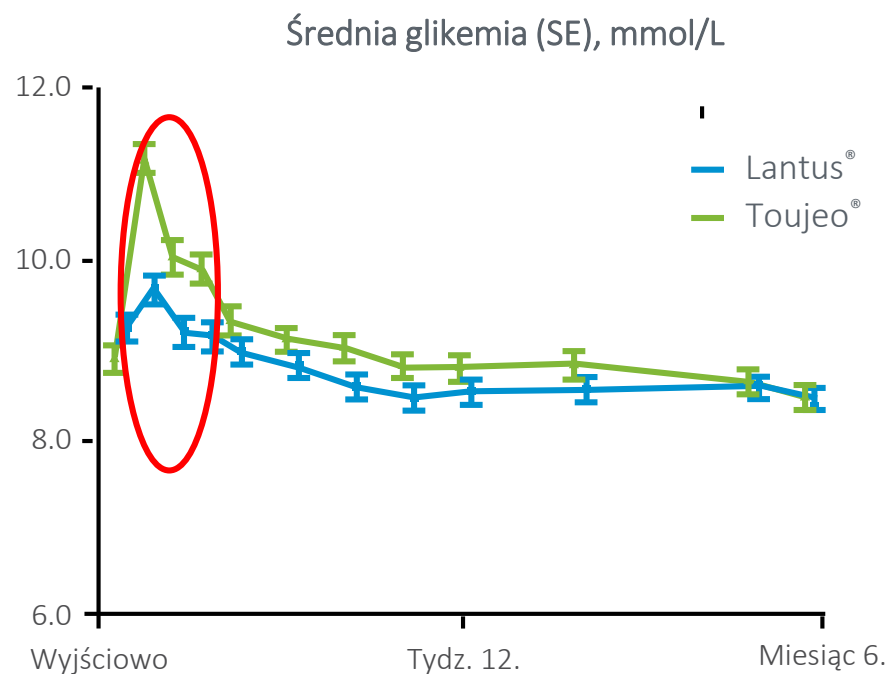
Profil PK Gla 100 i Toujeo® po pojedynczej dawce i w stanie stacjonarnym

Łagodny początek działania Toujeo® pozwala na ograniczenie ryzyka hipoglikemii, swobodniejsze zwiększanie dawki ale wymaga cierpliwości w dochodzeniu do celu.



Przejściowa wyżka glikemii na czczo po przestawieniu na Toujeo®

W ciągu pierwszych dni po przestawieniu na Toujeo obserwuje się przejściowe wyżki glikemii, o czym należy poinformować pacjenta..



Dostosowywanie dawki Toujeo®

Zamiana 1 : 1

(tylko w przypadku zamiany z NPH podawanej 2x na dobę dawkę zmniejszano o 20%^{1,3,7}

Dostosowanie dawki jeden raz w tygodniu, jednak nie częściej niż co 3-4 dni^{1,3,5,7}

Glikemia na czczo z ostatnich 3 dni
powyżej wartości docelowych

+ 3 j

Glikemia na czczo z ostatnich 3 dni
w zakresie wartości docelowych

= 0 j

Glikemia na czczo z ostatnich 3 dni
poniżej wartości docelowych

- 3 j

Co dalej z naszą pacjentką?

Dr n. med. Bogumił Wolnik

Pacjentka H.B.

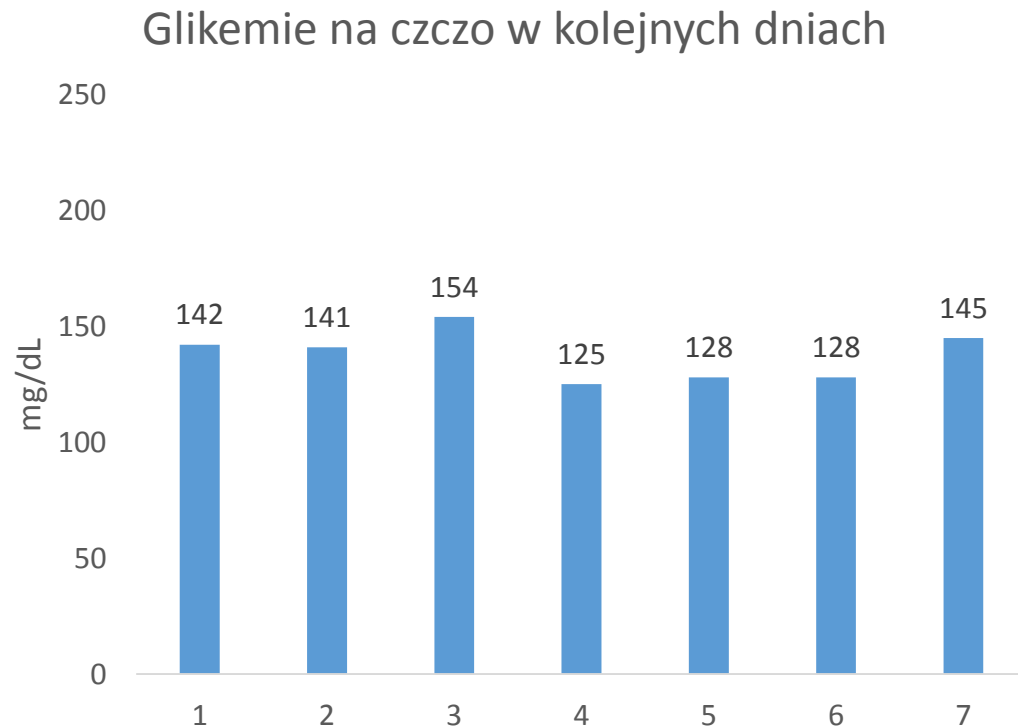


Podjęte działania

- Włączono insulinoterapię insuliną Toujeo w dawce 16 j. (0.2j/kg mc)
 - Utrzymano dotychczasowe leczenie doustne
 - Edukacja w zakresie samodzielnego dostosowywania dawki Toujeo w zależności od wartości glikemii na czczo:
 - jeżeli średnia wartość z 3 dni przekraczała 130 mg/dL zwiększenie dawki o 3 j.
 - jeżeli średnia wartość z 3 dni poniżej 80 mg/dL zmniejszenie dawki o 3 j.
-

Pacjentka H.B.

Wyrównanie cukrzycy po 4 tygodniach

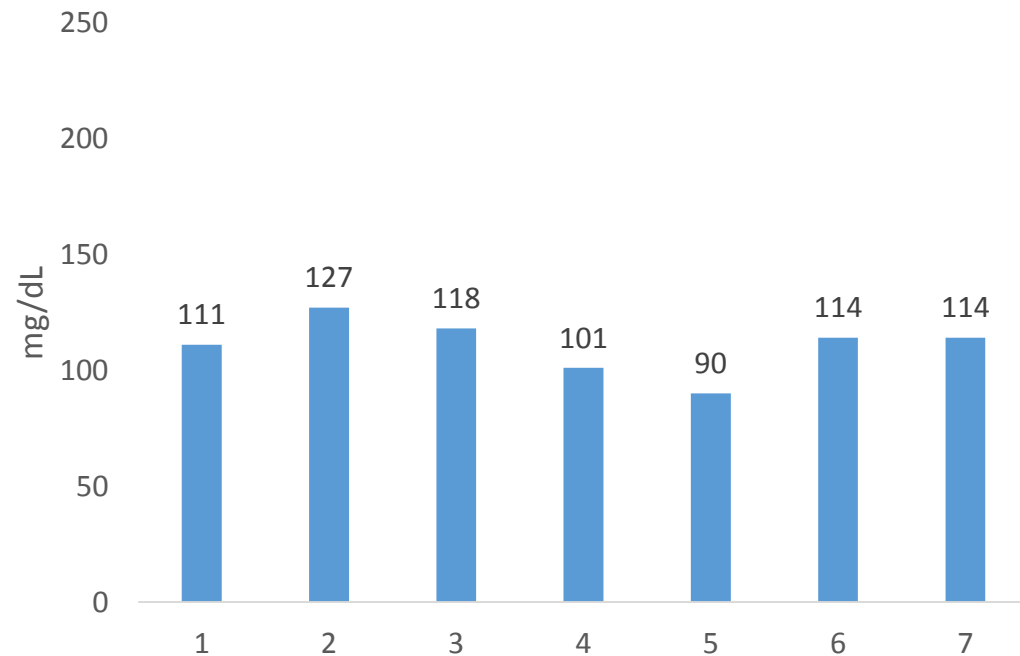


- Dawka Toujeo wzrosła do 28 j.
- Zaobserwowano hipoglikemię do 59 mg/dL wynikającą z ominięcia lub znacznego ograniczenia kaloryczności posiłków – pacjentka próbowała się odchudzać.

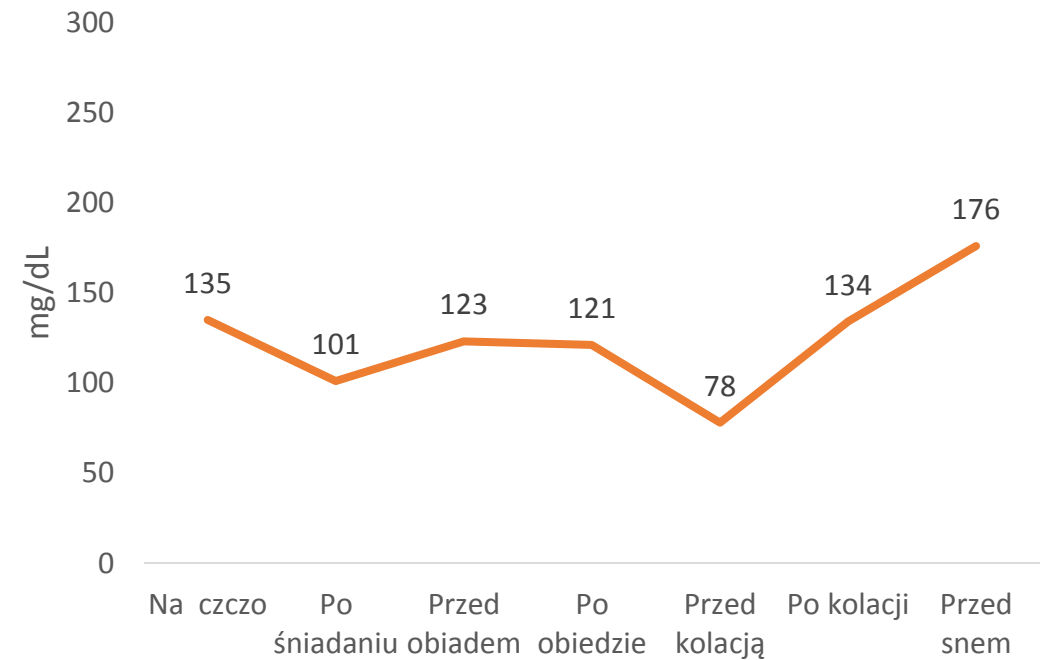
Pacjentka H.B.

Wyrównanie cukrzycy po 12 tygodniach

Glikemie na czczo w kolejnych dniach



Dobowy profil glikemii



Pacjentka H.B.



Wynik leczenia

- HbA_{1c}: 7,1%
- Dawka Toujeo wzrosła do 34 j/d
- Nie obserwowano hipoglikemii ani dziennych, ani nocnych – pacjentka zastosowała się do zaleceń dietetycznych.
- Nie obserwowano przyrostu masy ciała.



Wnioski

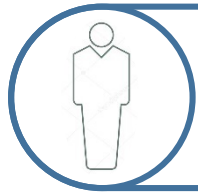
- Systematyczne zwiększanie dawki Toujeo pozwala na uzyskanie zakładanego wyrównania cukrzycy
- Płaski profil działania Toujeo minimalizuje ryzyko hipoglikemii i przyrostu masy ciała
- Ważnym elementem terapii jest edukacja pacjenta

Przypadek 2.

Cukrzyca typu 2. nieskutecznie leczona lekami doustnymi i NPH.

Dr n. med. Bogumił Wolnik

Pacjentka S.B.



Opis pacjenta

- Wiek: 69 lat, pracująca emerytka
- Cukrzyca typu 2 od 2006 r
- Inne schorzenia:
 - nadciśnienie tętnicze (amlodypina 5 mg 1x1; ramipril 5 mg 1x1; kwas acetylosalicylowy 150 mg 1x1)
 - hiperlipidemia mieszana (atorwastatyna 40 mg)
- Brak przewlekłych powikłań cukrzycy



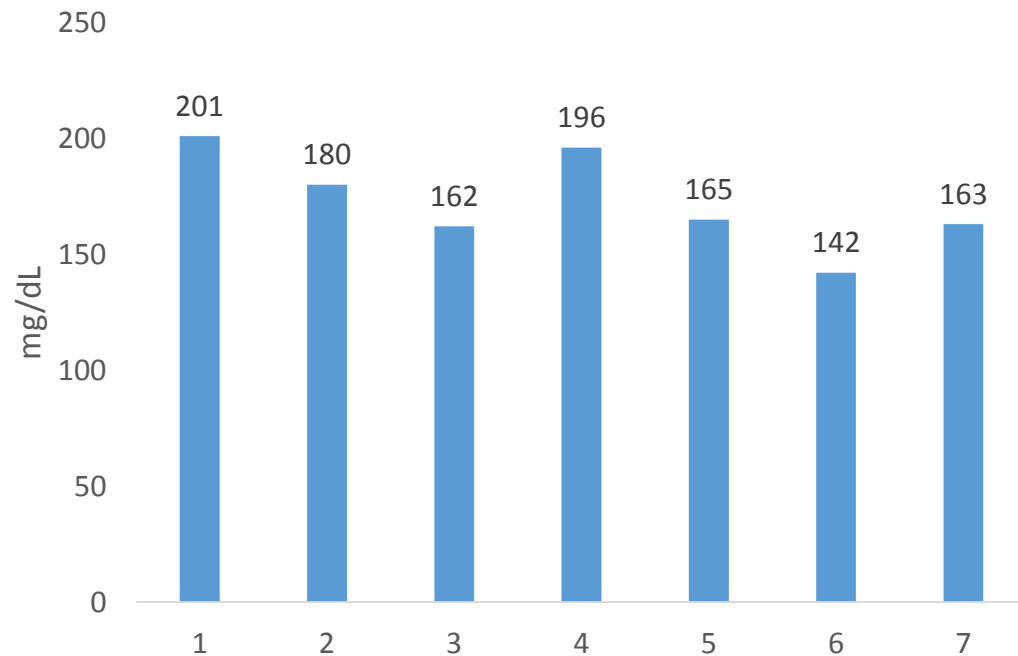
Historia choroby

- Hba_{1c}: 9,7 %
- BMI: 30 kg/m²
- RR 147/97 mmHg
- Obecne leczenie
 - glimepiryd 4 mg 1x1
 - metformina 1000 mg 3x1
 - insulina NPH 17 j. przed snem

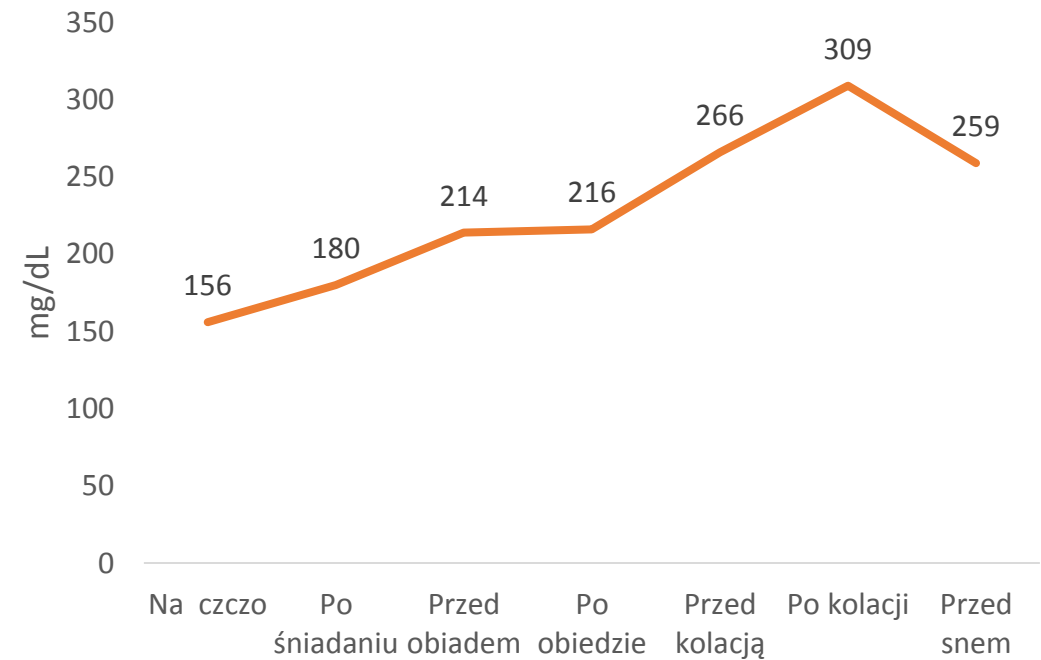
Pacjentka S.B.

Wyrównanie cukrzycy

Glikemie na czczo w kolejnych dniach



Dobowy profil glikemii



Pacjentka S.B.



Problem kliniczny

- Niezadowalająca kontrola cukrzycy ($\text{HbA}_{1c} = 9,7\%$)
 - Wysokie glikemie na czczo (średnia z 7 dni = 173 mg/dL), wysokie glikemie po kolacji
 - W przeszłości epizody hipoglikemii nocnych ($50\text{--}55 \text{ mg/dL}$), które nie pozwalały na bezpieczne zwiększanie dawki insuliny NPH
 - Zalecana wartość HbA_{1c} : $\leq 7\%$
 - Bez chorób układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie;
 - eGFR 64 ml/min ;
 - Skromny budżet pracującej emerytki
-

Pacjentka S.B.



Opcje terapeutyczne

Skoro nie można optymalizować dawki insuliny NPH ze względu na przebyte epizody hipoglikemii to możemy zaproponować:

- Mieszaną insulinową
 - Analog długo działający
 - Inhibitor SGLT 2
 - Analog GLP-1
-

Pacjentka S.B.

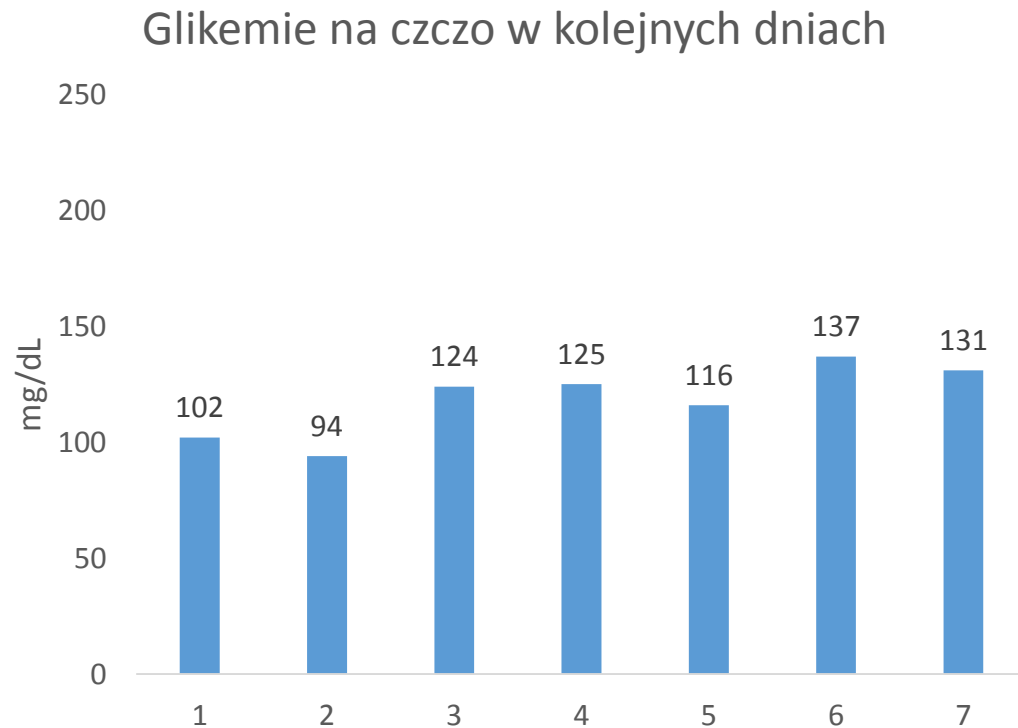


Podjęte działania

- Insulinę NPH zamieniono na Toujeo w dawce 17 j. (1:1)
 - Utrzymano dotychczasowe leczenie doustne
 - Edukacja w zakresie samodzielnego dostosowywania dawki Toujeo w zależności od wartości glikemii na czczo:
 - jeżeli średnia wartość z 3 dni przekraczała 130 mg/dL zwiększenie dawki o 3 j.
 - jeżeli średnia wartość z 3 dni poniżej 80 mg/dL zmniejszenie dawki o 3 j.
-

Pacjentka S.B.

Wyrównanie cukrzycy po 4 tygodniach

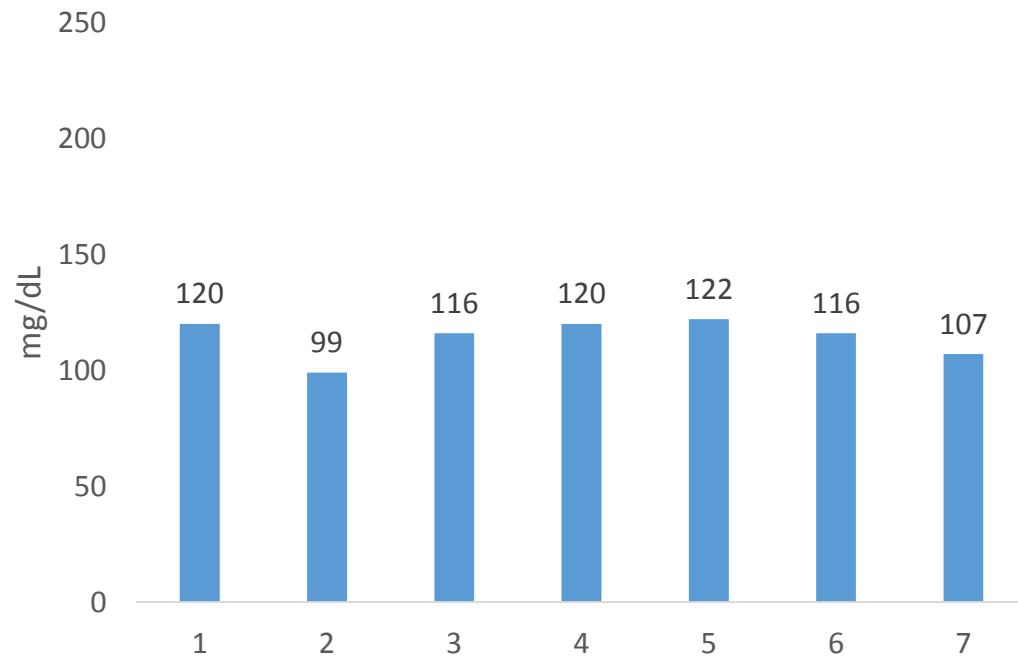


- Dawka Toujeo wzrosła z 17 do 28j.
- Podczas zwiększania dawki insuliny Toujeo pacjentka nie odczuwała hipoglikemii ani dziennych, ani nocnych

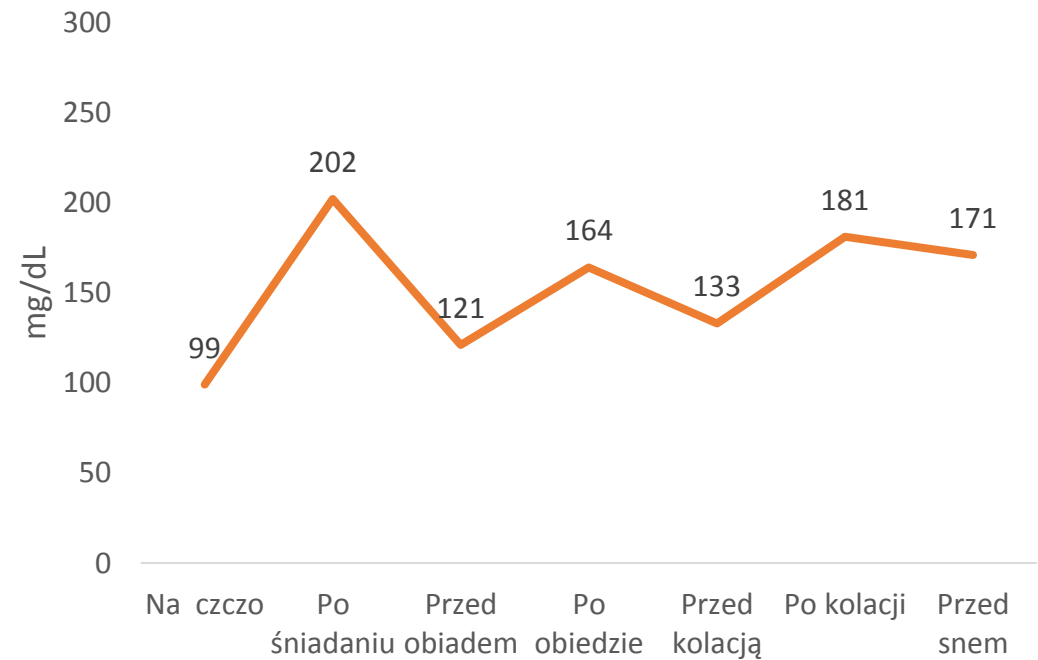
Pacjentka S.B.

Wyrównanie cukrzycy po 12 tygodniach

Glikemie na czczo w kolejnych dniach



Dobowy profil glikemii



Pacjentka S.B.



Wynik leczenia

- HbA_{1c}: 7,7%.
- Dawka Toujeo wzrosła do 32 j/d.
- Glikemie na czczo i po posiłkach stabilne.
- Nie stwierdzano żadnych niedocukrzeń.
- Pacjentka zredukowała masę ciała o 2 kg.



Wnioski

- Zamiana insuliny NPH na Toujeo pozwoliła na uzyskanie skutecznej dawki insuliny.
- Systematyczne zwiększanie dawki doprowadziło do dobrej kontroli glikemii na czczo.
- Dalsza redukcja HbA_{1c} możliwa poprzez zmniejszenie glikemii poposiłkowych poprzez dołączenie pojedynczego wstrzyknięcia insuliny do 1 posiłku.