

DIABETOLOGIA

Badanie InRange odpowiada na ważne pytania kliniczne dotyczące insulin glargine 300 i degludec 100

Celem badania InRange była ocena dwóch ultradługo działających insulin analogowych – glargine 300 i degludec 100 – z wykorzystaniem najdokładniejszej dostępnej technologii oceny glikemii, czyli systemów ciągłego monitorowania glukozy (*continuous glucose monitoring* – CGM) oraz najnowszych parametrów wyrównania metabolicznego, czyli tzw. czasu w zakresie (*time in range* – TIR) i współczynnika zmienności glikemii (*coefficient of variation* – CV). Przedstawiamy wyniki, komentarze i praktyczne spostrzeżenia.

Na XV zjeździe *Advanced Technologies and Treatments of Diabetes* (ATTD) w Barcelonie przedstawiono wyniki InRange – pierwszego badania z randomizacją porównującego ultradługo działającą insulinę glargine 300 (Gla-300) z ultradługo działającą insuliną degludec 100 (IDeg-100) u dorosłych chorych na cukrzycę typu 1 w kontekście TIR, który był pierwszorzędowym punktem końcowym badania.

InRange – nowatorskie badanie

– Kiedy to badanie było projektowane, takie porównanie dwóch insulin oparte na CGM było bardzo nowatorskie. W tym czasie dopiero powstawał konsensus *time in range*. Myślę, że dzisiaj podchodzimy do takiego sposobu oceny wyrównania metabolicznego w sposób standardowy. Wiemy, że właśnie nim powinniśmy się kierować, a nie wyłącznie poziomem hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) – mówi prof. dr hab. n. med. Tomasz Klupa, kierownik Pracowni Zaawansowanych Technologii Diabetologicznych Katedry Chorób Metabolicznych Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie.

– Warto podkreślić, że InRange jest badaniem odpowiadającym na ważne pytanie kliniczne. Ono nie ma jakichś złożonych punktów końcowych, dotyczy natomiast praktyki lekarskiej i wykazania, czy te dwie insuliny są porównywalne – dodaje ekspert.

Jak zostało zaprojektowane badanie

W badaniu InRange wzięło udział 343 pacjentów z cukrzycą typu 1 leczonych za pomocą intensywnej funkcjonalnej insulinoterapii. Średni wiek badanych to ok. 40 lat, średni wskaźnik masy ciała (*body mass index* – BMI) – 27,3. Wielu z nich miało wyjściowo źle wyrównaną cukrzycę. Uczestnicy nie stosowali ani Gla-300, ani IDeg-100 w ostatnich 30 dniach przed wejściem do badania.

– W okresie wstępnym badania zastosowano u nich zaślepione ciągłe monitorowanie glukozy. Następnie pacjenci byli randomizowani albo do stosowania insulin glargine 300, albo IDeg-100. Obserwacja trwała 12 tygodni. Pod koniec ponownie przez

20 dni wykorzystywany był system ciągłego monitorowania glukozy. Dostosowanie dawek zarówno insulin doposiłkowej, jak i bazalnej opierało się na wynikach monitorowania glikemii za pomocą glukometru. Kryteriami docelowymi, jeśli chodzi o glikemię poposiłkową, były wartości w zakresie 130–180 mg/dl. W przypadku glikemii na czczo dążono do wartości poniżej 100 mg/dl – wyjaśnia prof. Tomasz Klupa.

Lekarze i pacjenci podejmowali decyzję o dostosowaniu dawki insuliny na podstawie klasycznych parametrów glikemii z glukometru, a system CGM do pomiarów TIR i CV był zaślepiony, co sprawia, że konstrukcja badania odpowiadała warunkom polskim, gdzie wciąż dostępność CGM jest ograniczona (podobnie jak w wielu innych krajach), a decyzje opiera się na klasycznych danych.

Dwa najważniejsze punkty końcowe, które oceniano, to odsetek TIR (70–180 mg/dl) oraz CV w 12. tygodniu badania. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały poziom HbA_{1c} , czas powyżej i poniżej glikemii docelowej oraz ocenę ryzyka hipoglikemii.

Było to badanie prospektywne, wieloośrodkowe, z randomizacją. Bardzo mocną jego stroną była ocena na podstawie CGM i to, że monitorowanie było zaślepione.

Co pokazały wyniki InRange

– Jeżeli chodzi o TIR, nie wykazano żadnych istotnych statystycznie różnic między Gla-300 a IDeg-100 – wyniki były praktycznie identyczne. W przypadku zmienności glikemii również nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy. Te dwie insuliny są w pełni równoważne, jeżeli chodzi o ich efektywność kliniczną zarówno w zakresie uzyskiwania glikemii docelowej, jak i zmienności glikemii. Nie wykazano wyższości insulin glargine 300 nad IDeg-100. W przypadku pozostałych drugorzędowych punktów końcowych – zmiana HbA_{1c} była podobna, jak również czas, w którym glikemia była poniżej lub powyżej zakresu docelowego. Jeżeli chodzi o bezpieczeństwo, wyniki



foto: archiwum Termedii



prof. Agnieszka Szadkowska:
W przypadku pacjentów przyjmujących insulinę CGM powinny być stosowane stale, a w przypadku otrzymujących inne leczenie hipoglikemizujące chociażby okresowo

dotyczące częstości hipoglikemii były zbliżone. Nie wykazano również istotnych różnic, jeżeli chodzi o liczbę działań niepożądanych – komentuje prof. Tomasz Klupa. – Różnica w dawce Gla-300 vs IDeg-100 w 12. tygodniu badania wynosiła 0,05 j./kg m.c., więc była nieznaczna – dodaje.

Wnioski z badania InRange

Wykazano równoważność (*non-inferiority*) Gla-300 i IDeg-100 u osób z cukrzycą typu 1 w zakresie parametrów kontroli glikemii (TIR) oraz w zakresie oceny zmienności glikemii (CV), bez różnic w ocenie ryzyka hipoglikemii. Obie insuliny mają identyczny profil bezpieczeństwa.

– Na podstawie tego badania możemy powiedzieć, że CGM jest cenną metodą oceny wyrównania metabolicznego. W cukrzycy typu 1 to jest standard, w cukrzycy typu 2 CGM stosuje się w badaniach klinicznych. W życiu codziennym taki monitoring też byłby przydatny, ale w naszych warunkach możliwości są ograniczone z powodu braku refundacji – mówi prof. Tomasz Klupa.

– W przypadku obu insulin uzyskano istotne obniżenie HbA_{1c} . Być może był to właśnie rezultat mniejszej zmienności glikemii, mniejszego ryzyka hipoglikemii, mniejszego dojadania prewencyjnego wieczorem. Całkowita dawka insulin glargine 300 nie zwiększyła się znacząco. Ryzyko hipoglikemii podczas stosowania Gla-300 i IDeg-100 było niskie i porównywalne dla obu tych insulin – komentuje ekspert.

Profesor zwraca uwagę na jeszcze jeden aspekt badania InRange – insulinę bazalną podawano pacjentom rano. – Wydaje się, że to ma duże znaczenie praktyczne. Kiedy pacjenci podają sobie insulinę wieczorem, to mają tendencję do spożycia przy okazji dodatkowego posiłku. Jest to zupełnie niepotrzebne przy insulinach bazowych II generacji. One nie indukują zwiększonego ryzyka w nocy. Poza tym titracja odbywa się na podstawie pomiarów glikemii rano. Jeżeli pacjent modyfikuje dawkę wieczorem, titracja może być nieco utrudniona. Jeżeli podanie insuliny i dostosowanie dawki odbywają się jednocześnie, na bazie glikemii

Agnieszka Paculanka

porannej, wydaje się, że to ma większy sens. Do tego ryzyko, że pacjent pominie dawkę insuliny, jest dużo mniejsze – zauważa.

Którą insulinę wybrać?

Jeżeli Gla-300 i IDeg-100 są równoważne, to którą z nich zaproponować pacjentowi?

– Odpowiedź na to pytanie zawsze będzie trochę subiektywna. Jeżeli chcemy, żeby pacjent miał insulinę we wstrzykiwaczach łatwym i przyjaznym w użyciu, to pewnie zaproponujemy mu produkt firmy Sanofi, do tego będzie to opcja korzystniejsza cenowo – podsumowuje prof. Tomasz Klupa.

Nowe parametry wyrównania metabolicznego

Dotychczas do oceny wyrównania cukrzycy wykorzystywane było przede wszystkim badanie HbA_{1c}. Nowe parametry kontroli glikemii: TIR i CV, mierzone z wykorzystaniem CGM, zyskują coraz bardziej na znaczeniu. Korelują z ryzykiem powikłań mikro- i makronaczyniowych, a także z ryzykiem hipoglikemii. Dlatego są bardzo ważnymi parametrami w ocenie klinicznej, ale również w ocenie różnych technologii i metod leczenia cukrzycy. Z tego powodu wyniki badania InRange są bardzo wiarygodne.

Ocena kontroli cukrzycy na podstawie HbA_{1c} ma ograniczenia

– Nadal uznawanym parametrem w długoterminowej kontroli glikemii jest HbA_{1c}. Od kilku lat zgodnie z zaleceniami docelowa wartość HbA_{1c} to poniżej 7 proc. – mówi prof. dr hab. n. med. Agnieszka Szadkowska z Kliniki Pediatrii, Diabetologii, Endokrynologii i Nefrologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. W 2017 r. panel ekspertów na kongresie ATTD stwierdził, że stosowanie pomiaru HbA_{1c} wiąże się z szeregiem ważnych ograniczeń. Zapewnia jedynie informacje o średnim poziomie glukozy we krwi w ciągu 2–3 miesięcy. Nie wykrywa szybkich zmian w codziennej kontroli ani występujących codziennie hipoglikemii i hiperglikemii.

– Kontrola glikemii na podstawie HbA_{1c} nie mówi wiele na temat zmienności stężenia glukozy we krwi u danego pacjenta. Tymczasem zmienność glikemii może być klinicznie istotnym markerem dobowej kontroli glikemii i ryzyka hipoglikemii. Te informacje mają duże znaczenie podczas ustalania postępowania leczniczego – komentuje prof. Agnieszka Szadkowska.

TIR – czas utrzymania się normoglikemii

Systemy ciągłego monitorowania glukozy dostępne są od ponad 20 lat.

– Uważam, że ich stosowanie powinno być standardem w kontroli glikemii. W przypadku pacjentów przyjmujących insulinę CGM powinny być stosowane stale, osoby otrzymujące inne leczenie hipoglikemizujące, chociażby okresowo też powinny korzystać z CGM – dodaje ekspertka.

Dane z CGM są o wiele bardziej przydatne w ocenie długoterminowego wyrównania cukrzycy niż wartość HbA_{1c}. – Żeby jednak te dane były przydatne, musimy umieć je interpretować. Obecnie



foto: archiwum Termedi

”

prof. Tomasz Klupa: *Insuliny Gla-300 i IDeg-100 są w pełni równoważne, jeżeli chodzi o ich efektywność kliniczną zarówno w zakresie uzyskiwania glikemii docelowej, jak i zmienności glikemii*

obowiązuje konsensus międzynarodowy uznany przez wiele towarzystw naukowych, w tym Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD), który opiera się na 10 parametrach. Wśród nich najważniejszy jest TIR – mówi ekspertka. – TIR to odsetek czasu w ciągu doby, w którym stężenie glukozy we krwi mieści się w zakresie docelowym, zwykle 70–180 mg/dl dla osoby z cukrzycą typu 1 lub 2. Międzynarodowe wytyczne zalecają, aby u pacjentów z cukrzycą typu 1 lub 2 TIR wynosił powyżej 70 proc., czyli ponad 16,5 godziny na dobę – wyjaśnia.

W porównaniu z HbA_{1c} TIR dostarcza więcej informacji mających znaczenie dla sposobu leczenia. Pozwala też ocenić skalę wahań glikemii w danym dniu lub pomiędzy kolejnymi dniami. Im jest mniejszy, tym większe ryzyko wystąpienia hipoglikemii i hiperglikemii.

Dlaczego zmienność glikemii jest ważna

Kolejny ważny parametr w ocenie wyrównania metabolicznego to zmienność glikemii. Do jej oceny stosuje się współczynnik zmienności (coefficient of variability – CV). Jego wzrost koreluje nie tylko z ryzykiem wystąpienia przewlekłych powikłań cukrzycy, lecz także z ryzykiem hipoglikemii. Zmienność glikemii jest stopniem, w jakim wartości stężenia glukozy u pacjenta wahają się pomiędzy poziomem wysokim a niskim w ciągu dnia.

– Na dzień dzisiejszy uznaje się, że CV powinien być poniżej 36 proc. Jeżeli współczynnik ten wynosi powyżej 36 proc., to oznacza, że przynajmniej raz dziennie osoba z cukrzycą doświadcza hipoglikemii. Ograniczenie zmienności glikemii jest podstawowym elementem skutecznego leczenia cukrzycy typu 1 i 2 – wyjaśnia prof. Agnieszka Szadkowska.

Komplementarność nowych i klasycznych parametrów

– Obecnie, oceniając wyrównanie metaboliczne osób z cukrzycą, bierzemy pod uwagę starsze parametry, czyli glikemię na czczo, glikemię poposiłkową oraz HbA_{1c}. Równocześnie, stosując CGM, powinniśmy wykorzystywać także nowe parametry. Powinniśmy dążyć do redukcji CV poniżej 36 proc. oraz do jak najwyższej wartości TIR, przynajmniej powyżej 70 proc. Połączenie tych starszych i nowych parametrów oceny wyrównania metabolicznego cukrzycy pozwoli nam na lepszą ocenę skuteczności naszej terapii, która powinna prowadzić do redukcji ryzyka powikłań choroby, śmiertelności oraz poprawy jakości życia pacjentów – zauważa ekspertka.

Międzynarodowe towarzystwa, a także PTD rekomendują zastosowanie parametrów TIR oraz CV jako podstawowych w ocenie wyrównania cukrzycy. ■

Jak nowe parametry przekładają się na korzyści kliniczne

Dr n. med. Andrzej Gawrecki z Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych i Diabetologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, Szpital Miejski im. Franciszka Raszei

TIR stosujemy w codziennej praktyce klinicznej. Korzyści z tego są niezaprzeczalne. Trudniej jest mówić o rokowaniu, ponieważ informacje o nim zyskujemy bardzo często dopiero po 10–15 latach.

W ostatnich latach ukazały się publikacje, których autorzy pokusili się o ocenę rokowania, czyli jak czas w zakresie docelowym będzie się przekładał na przewlekłe powikłania mikro-, makroangiopatyczne, długość życia pacjentów. Obserwacja wieloletnia wykazała, że wzrost TIR o 10 proc. zmniejsza o 5 proc. ryzyko śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Kolejna publikacja (2020 r.) dotyczyła powikłań sercowo-naczyniowych, mikronaczyniowych oraz ryzyka ciężkiej hipoglikemii. Okazało się, że zwiększenie czasu w zakresie docelowym powyżej 50 proc. do 70 proc. zmniejsza częstość MACE (poważne niepożądane zdarzenia ze strony układu krążenia) o 31 proc., częstość występowania ciężkiej hipoglikemii o 46 proc., powikłań mikronaczyniowych o 40 proc. Takie dane pozwalają na przygotowanie określonych strategii terapeutycznych.

TIR koreluje z częstością występowania neuropatii obwodowej u pacjentów z cukrzycą typu 2. Każde zmniejszenie TIR o 10 proc. ma związek ze zwiększeniem o 25 proc. częstości występowania neuropatii obwodowej. W bada-

niu nie zaobserwowano związku pomiędzy HbA_{1c} a neuropatią obwodową.

W badaniu, które ukazało się w tym roku, z udziałem 515 pacjentów leczonych za pomocą pompy insulinowej korzystających z CGM (obserwacja 24-miesięczna) znaleziono istotności statystyczne dla występowania powikłań mikroangiopatycznych, a także ostrych powikłań cukrzycy w zależności od czasu w zakresie docelowym.

A więc odpowiedź na pytanie, czy wartość TIR będzie wpływała na powikłania cukrzycy, brzmi: tak.

Ale mamy też tegoroczną publikację, jest to przegląd wielu badań z udziałem pacjentów z całego świata z cukrzycą typu 2 korzystających z systemu ciągłego monitorowania glikemii. Tu znów pojawia się wartość 10 proc. TIR. W wielu badaniach wykazano, że zmiana o 10 proc. TIR ma znaczenie dla powikłań mikronaczyniowych. W tym przeglądzie oceniano tę zmianę w kontekście neuropatii, cukrzycowej choroby nerek, retinopatii. Potrzebujemy jednak wielu lat obserwacji i podobnie skonstruowanych badań, przy jeszcze dokładniejszych narzędziach monitorowania glikemii, aby móc odpowiedzieć w sposób precyzyjny, jaka zmiana TIR jak wpłynie na rokowanie chorych.

Podsumowując – TIR zapewnia bardziej precyzyjną kontrolę cukrzycy i jest uznawanym parametrem jej kontroli. HbA_{1c} będzie jednak nadal powszechnie wykorzystywanym parametrem. Będziemy oczekiwali większej dostępności CGM dla pacjentów. I sądzę, że CGM musi być jeszcze dokładniejszy, szczególnie w obszarze hipoglikemii, aby móc ocenić rokowanie w zależności od czasu spędzonego w hipoglikemii.