

A gyors aszpart inzulin

Fekete Cintia dr.,¹ Kis János Tibor dr.,¹ Arapovicsné Kiss Krisztina dr.,¹
Schandl László dr.,¹ Winkler Gábor dr.^{1,2}

¹ Észak-budai Új Szent János Centrumkórház, II. Belgyógyászat-Diabetológia, Budapest

² Miskolci Egyetem Egészségtudományi Kar, Elméleti Egészségtudományi Intézet, Miskolc

Kulcsszavak

- farmakológiai jellemzők
- gyors aszpart
- klinikai vizsgálatok
- saját tapasztalat

Összefoglalás

A cukorbetegség kezelésére alkalmazott hagyományos gyors hatású inzulinok használata során a beteg és kezelőorvosa számos nehézséggel szembesülhet: az élettaninál lassabban kialakuló hatás miatt gyakori az étkezések utáni korai vércukorszint-emelkedés, a kívántnál hosszabb ideig tartó vércukorszint-csökkentés miatt pedig a késői posztprandiális hipoglikémia. A néhány éve forgalomba került gyors hatású aszpart inzulin ezen sajátosságok kiküszöbölésének/mérséklésének szándékával született. A kézirat áttekinti a gyors hatású aszpart inzulin főbb jellemzőit, vércukorszint-csökkentő hatásának farmakológiáját, valamint az alkalmazásával kapcsolatos klinikai kutatások eredményeit. Röviden ismerteti a szerzők tapasztalatait is.

Key words

- clinical studies
- fast-acting insulin aspart
- own experiences
- pharmacological properties

Faster acting insulin aspart

By using traditional rapid-acting insulins to treat diabetes, the patient and his doctor may face many difficulties: due to the slower-than-physiological effect, blood sugar levels rise early after meals, while late postprandial hypoglycemia may occur due to longer-than-desired reductions in blood sugar levels. The fast-acting aspart insulin, which was put on the market a few years ago, was created with the intention of eliminating/mitigating these defects. The manuscript reviews the main characteristics and pharmacology of the fast-acting insulin aspart, as well as the results of the latest clinical studies related to its use. The authors' experiences are also briefly described.

A 2022-ben felfedezésének 100. évfordulóját ünneplő inzulin a diabétesz vércukorcsökkentő kezelésének meghatározó eszköze.¹ Az utóbbi évtizedekben e készítmények eszközparkja jelentősen bővült, a humán inzulinok elterjedésétől kezdve a bázisinzulinok megjelenésén át, egészen az analóginzulin-készítmények bevezetéséig.² Az elnyújtott hatású analóg bázisinzulinok tekintetében már évekkel ezelőtt történt előrelépés. Második generációs készítmények kerültek forgalomba, amelyek jelentősen javították betegeink szénhidrát-anyagcseréjét.^{3,4} A gyors hatású (prandiális) inzulinok evolúciója azonban hosszú időn át megrekedt, annak ellenére, hogy gyakran szembesültünk a posztprandiális (pp.) vércukorértékek késői rendeződésével és a kívántnál hosszabb vércukorcsökkenéssel.^{5,6} E jelenség kiküszöbölésére az utóbbi néhány évben óriási előrelépés volt a gyorsított hatású aszpart inzulinanalóg kifejlesztése.⁷ Ezt támasztja alá a széles körben végzett klinikai vizsgálatok eredménye és megerősítik saját tapasztalataink is.

■ AZ ASZPART INZULIN FARMAKOKINETIKÁJA

A több mint húsz éve használt gyors hatású aszpart inzulinanalóg a humán inzulintól mindössze egy aminosav tekintetében különbözik: a B lánc 28. pozíciójában található prolin aszparaginsavra módosult. Ezen egyszerű eltérés okozza a gyorsabb monomerré alakulást, a rapidabb felszívódást, ennek köszönhetően, a hatáskezdetig eltelt idő is rövidül.⁸

A gyors aszpart inzulin (fIAsp) készítmény ezen különbségen kívül hordoz még két hozzáadott komponens: a nikotinamidot, amely tovább gyorsítja a hatáson, valamint a stabilitásért felelős L-arginint.⁹ A B₃-vitamin (niacin) származéka, a nikotinamid jelentős szerepet játszik a hatásgyorsulás kialakításában. Hidrofil és hidrofób tulajdonságai révén a vízben való oldékonyságot, valamint az egyébként hexa- és dimerek formájában oldatban lévő inzulin monomer formájának arányát fokozza (akár 35%-kal).¹⁰ Ezen kívül lokális vazodilatációt, valamint érpermeabilitás-fokozódást (akár 27%-kal) okoz.¹¹ Ezen módosításoknak köszönhetően gyorsul a felszívódás, a hatáskezdet és -tartam. Ez

utóbbi eredményeként hamarabb lezajlik a vércukorcsökkentő hatás is.

Számszerűsítve a farmakokinetikai elemzések eredményeit: az fIAsp csaknem 5 perccel (-4,9 [-5,3 - -4,4] perc; $p < 0,001$) korábban detektálható a kerin-gésben, mint a korábbi aszpart inzulin. A beadástól számított első 15 percben majdnem 4-szer (3,83 [95%-os CI: 3,41-4,29]; $p < 0,001$), az első 30 percben 2-szer (2,01 [1,87-2,17]; $p < 0,001$) nagyobb expozíciós értéket mértek. A vércukorcsökkentő hatás az első fél órában 74%-kal (1,74-szeres [1,47-2,10]), az első egy órában 34%-kal (1,34-szeres [1,25-1,43]) haladta meg a hagyományos aszpart inzulinnal mért értéket.¹¹ Az első harminc percben 2-szer (1,96 [1,13-4,43]; $p = 0,017$) nagyobb mértékben szorítja vissza a glükoneogenezist, ezzel is csökkentve a vércukorszintet.¹²

■ KLINIKAI VIZSGÁLATOK

Az fIAsp-pal végzett III-as fázisú klinikai kutatásokat „ONSET” tanulmányokra osztották, különválasztva az 1-es típusú diabéteszben (T1DM) érintett (ONSET-1, -4, -5, -7, -8), valamint a 2-es típusú diabéteszsel (T2DM) kezelt betegeket (ONSET-2, -3, -9). Az ONSET 7 tanulmányba a többi csoporttól eltérően kiskorú betegeket is bevontak. A vizsgálatok során a gyorsított aszpart inzulint hasonlították össze az egyszerű aszpart hatásaival.^{13,14}

ONSET-1

Ebben a multicentrikus, treat-to-target típusú vizsgálatban aszpart inzulin (IAsp) és fIAsp összehasonlítását végezték T1DM-es betegekből. Végpontként a HbA_{1c}-változást értékelték, bázisinzulinként detemirkészítményt használtak. A nyolchetes kezdeti szakasz után a bevont pácienseket három alcsoportba sorolták: étkezés előtti fIAsp-pal (mealtime, m-fIAsp) és IAsp-pal (m-IAsp), valamint étkezés utáni fIAsp-pal (postmeal; p-fIAsp) kezelt betegekre. A követési idő 26 hét volt, összesen 382 személyt vizsgáltak. A HbA_{1c} mindhárom csoportban csökkent, az fIAsp-pal kezelt csoport eredményei non-inferiornak bizonyultak az IAsp-ot használó betegekhez képest. Az egy órával étkezés után mért vércukorszint

az m-fIAsp csoportban 1,18 mmol/l-rel ([95%-os CI: -1,65 - -0,71]; $p < 0,0001$), a kétórás pp. érték 0,67 mmol/l-rel ([-1,29 - -0,04]; $p = 0,0375$) volt alacsonyabb az IAsp-pal szemben. A nem kívánt vércukoresések tekintetében nem volt szignifikáns különbség az alcsoportok között.¹⁵

ONSET-2

A 689 fő bevonásával indított vizsgálatban két csoportra osztották a T2DM-es résztvevőket: m-fIAsp és m-IAsp ágra, a használt báziskészítmény U100 glargin inzulin volt, emellett orális antidiabetikumot (metformin) is alkalmaztak. Végpontként a HbA_{1c}-t, a testsúly-változást, az éhomi glükózszint alakulását, valamint a nem kívánt vércukoresések gyakoriságát vizsgálták. Egyik végpontban sem volt eltérés a két csoport között, azonban az m-fIAsp csoportban az egyórás pp. vércukorszint 0,59 mmol/l-rel (-1,09 - -0,09; $p = 0,0198$) alacsonyabbnak mutatkozott. A 2-4 órás pp. értékeknél statisztikai erőt elérő különbség nem volt megállapítható. Érdekes, hogy az fIAsp csoportban a 0-2 órás pp. hipoglikémiaráta/betegév 1,6-szor (1,13-2,27; $p = 0,0082$) magasabb volt.¹⁶

ONSET-3

A kívánttól elmaradó szénhidrát-anyagcseréjű (HbA_{1c}: 7,9%± 0,7%), T2DM-es betegeket vizsgáltak két, metformint is alkalmazó csoportra bontva: fIAsp-ot használó bázis-bólus elven kezelt, valamint egyszeri báziskészítményt használó páciensekre. A kiindulási, átlagosan 7,9%-os HbA_{1c}-érték a bázis-bólus ágon 6,8%-ra, a csak bázisinzulint alkalmazók körében csupán 7,7%-ra csökkent (-1,17; -0,72; $p < 0,0001$). Előnyösebbnek bizonyult a bázis-bólus csoport a pp. értékek alakulása tekintetében ($p < 0,0001$) is, a hipoglikémiaráta (12,8 vs. 2,0 esemény/betegév), a testsúlynövekedés (1,8 vs. 0,2 kg), illetve a napi össz-inzulindózis (1,2 vs. 0,6 U/kg) vonatkozásában azonban kedvezőtlenebbnek mutatkozott.¹⁷

ONSET-4

Inzulinpumpát használó beteget körében vizsgálták az infúziós szerelék elzáródását fIAsp és IAsp

összehasonlításával. Igazolt - mikroszkópos - szerelékeltömődés egyik csoportban sem volt kimutatható.^{18,19}

ONSET-5

T1DM-es, pumpahasználó betegeknél vizsgálták a HbA_{1c} változását fIAsp és IAsp használatának függvényében. Kiemelendő, hogy szekunder végpontként összesen kilencven (!) klinikai szempontot vettek figyelembe. A HbA_{1c}-változást tekintve az fIAsp non-inferior volt az IAsp-hoz képest. A 30, 60 és 120 perces pp. vércukorszint-emelkedést illetően az fIAsp jobban teljesített. A hipoglikémia gyakorisága tekintetében nem volt szignifikáns különbség kimutatható ebben az esetben sem.²⁰

ONSET-7

Kiskorú (1-18 év), T1DM-es betegeket vizsgáltak három ágra, közel egyenlő arányban m-fIAsp, m-IAsp és p-fIAsp csoportra osztva. Egy 12 hetes bevezető szakasz után 26 hétig követték a HbA_{1c} változását. A p-fIAsp csoport vizsgált értékei az m-IAsp csoportéhoz viszonyítva non-inferiornak bizonyultak, azonban az m-fIAsp csoporté szignifikánsan alacsonyabb volt az m-IAsp-hoz képest (-0,17% [-0,30 - -0,03]; $p = 0,014$). A többi tanulmányhoz hasonlóan az egyórás pp. glükózérték alacsonyabbnak bizonyult m-fIAsp esetében m-IAsp-hoz viszonyítva ($p < 0,01$), a hipoglikémiás események tekintetében nem volt különbség.²¹

ONSET-8

Hasonlóan az ONSET-7 vizsgálatához T1DM-es személyek között három csoportot képeztek (m-fIAsp, m-IAsp, p-fIAsp). Az átlagos HbA_{1c}-érték alakulását értékelték 26 heti követés során, mely „non-inferior”-nak igazolódott, azonban az egyórás pp. glükózszint az m-fIAsp alcsoportban superiornak bizonyult az m-IAsp alcsoportéhoz képest (-0,9 mmol/l [-1,36 - -0,45]; $p < 0,001$). A hipoglikémiák tekintetében, hasonlóan a korábbi eredményekhez, nem volt statisztikai erőt elérő eltérés a két inzulinkészítmény között. A 3-4 órás pp. értékek vonatkozásában az m-fIAsp-ot használó betegek körében kevesebb hipoglikémiás esemény fordult

elő, mint az m-IAsp-ot használó személyek körében (0,72 [0,54–0,96]; $p=0,024$).²²

ONSET-9

T2DM-es személyek körében vizsgálták a HbA_{1c}-érték változását, a pp. vércukorszint emelkedését, valamint a hipoglikémiás epizódok gyakoriságát 16 heti követés során. A HbA_{1c}-változásban nem volt különbség a vizsgált csoportokban, az egyórás pp. vércukorszint azonban az fIAsp-ot használó betegek körében 0,4 mmol/l-rel alacsonyabb volt (-0,42 – -0,09; $p=0,003$). A nem kívánt vércukoresések gyakoriságát ezen étkezéseket követő hosszabb időn keresztül vizsgálták. Az egy- és kétórás pp. időszakban nem mutatkozott szignifikáns különbség, a késői (2–4 óras) értékek azonban 28–30%-kal alacsonyabb hipoglikémiakockázatot igazoltak az fIAsp csoportban.²³

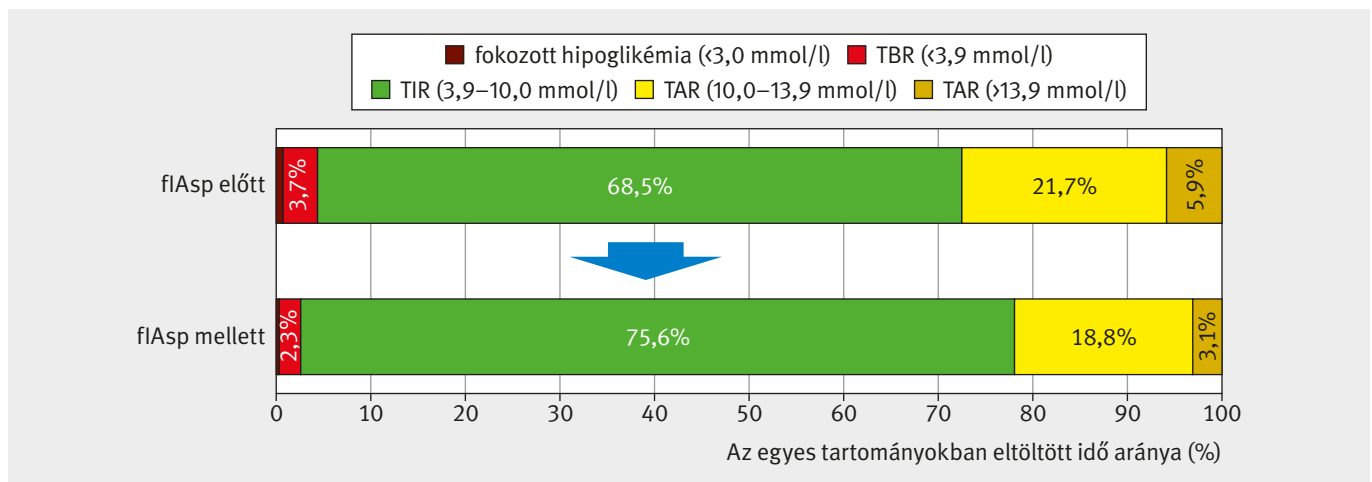
Saját tapasztalataink

Megfigyeléseinkbe T1DM-es, nem-fIAsp típusú prandiális analóg inzulint, valamint Guardian folyamatos szöveti cukorszintmérő (CGM) szenzort használó betegeket ($n=18$) vontunk be. Retrospektíven vizsgáltuk a CGM-adatokat – céltartományban (TIR), illetve céltartomány fölött (TAR) és

alatt (TBR) eltelt idő – közvetlenül az fIAsp bevezetése előtti és utáni 14 napban. A betegek bázisinzulinjának beadási idejét és dózisát nem változtattuk. A korábbi gyors hatású analóg inzulinhoz képest az fIAsp dózisa és az étkezéshez való időzítése változatlan volt, minden beteg közvetlenül az étkezés előtt használta a váltás előtt és után is. Elemzésünkkel arra voltunk kíváncsiak, hogy az fIAsp inzulint eltérő kinetikájának hatása megmutatkozik-e a szenzoradatokban, ezért az első két hétben kerültük a dózismódosításokat, valamint a beadási időpontok változtatását.

Az inzulinváltás előtti TIR (3,9–10,0 mmol/l szöveti glükózsztint) érték 68,5%-ról 75,6%-ra javult ($p=0,0003$). A TAR időtartamot a vércukorszint függvényében két csoportra bontva vizsgáltuk: mérsékelten (10,0–13,9 mmol/l) és jelentősen emelkedett (>13,9 mmol/l) tartományra osztottuk. Előbbi esetben 21,7%-ról 18,8%-ra, utóbbiban 5,9%-ról 3,1%-ra változott ($p<0,01$) a TAR értéke. A TBR-értékek tekintetében a nagyon alacsony (<3,0 mmol/l) intervallumú idő feleződött, 0,7%-ról 0,3%-ra csökkent az fIAsp használata mellett ($p=0,03$), a mérsékelten alacsony (3,0–3,9 mmol/l) glükózsztint vizsgálatok szignifikáns eltérés nem mutatkozott (1. ábra).

Megfigyeléseink megerősítik a nagy klinikai vizsgálatok eredményét az fIAsp biztonságossága és vércukorcsökkentő természete tekintetében.



1. ábra. A TBR, TAR, TIR értékének változása a fIAsp indítása előtti és utáni két hétben

Minden tartományban kedvező irányú volt a változás, a TBR 3,0–3,9 sáv kivételével mindegyik esetben el is érte a szignifikanciaszintet. A fokozott hipoglikémiában eltöltött idő aránya 0,7%-ról 0,3%-ra csökkent (az alacsony érték miatt nem látható az ábrán).

KONKLÚZIÓK

A gyors aszpart inzulin vizsgálati körülmények között és a napi klinikai gyakorlatban is igazolta kifejlesztésének indokát, megerősítette a preklinikai vizsgálatok eredményét. A HbA_{1c} tekintetében non-inferiornak, a korai pp. vércukorszint-emelkedés megelőzése, valamint a késői

hipoglikémiák mérséklése tekintetében szuperiornak bizonyult az IAsp-pal szemben. Saját tapasztalataink szerint az fIAsp bevezetése után azonnal javultak a szenzorral mért TAR-, TIR- és TBR-értékek. A készítmény napi használatba történő bevezetése szélesítette az inzulinok már eddig is bő választékát és jelentős előrelépést hozott az egyénre adaptált kezelésválasztásban.

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

CGM: folyamatos szöveti glükózmunkorozás (continuous glucose monitoring); **fIAsp:** gyors IAsp (fast IAsp); **IAsp:** aszpart inzulin; **m-fIAsp:** étkezés előtti fIAsp (mealtime fIAsp); **m-IAsp:** étkezés előtti IAsp (mealtime IAsp); **p-fIAsp:** étkezés után adott fIAsp (postmeal fIAsp); **pp.:** posztprandiális; **TAR:** céltartomány felett eltöltött idő (time above range); **TBR:** céltartomány alatt eltöltött idő (time below range); **TIR:** céltartományban eltöltött idő (time in range)

IRODALOMJEGYZÉK

1. Egészségügyi szakmai irányelv – A diabetes mellitus kóriszméréséről, a cukorbetegség antihyperglykaemiás kezeléséről és gondozásáról felnőttkorban (szerk.: Jermendy Gy, írta: Gaál Zs, Gerő L, Hidvégi T, Jermendy Gy, Kempler P, Lengyel Cs, Várkonyi T, Winkler G, Wittmann I). *Diabetologia Hungarica* 2020; 28(3): 119-204. doi:10.24121/dh.2020.14
2. Káplár M, Paragh Gy: Az inzulinkezelés fejlődése az inzulin felfedezésétől az analóg inzulinokig. *Lege Artis Med* 2011; 8-9(21): 519-524.
3. Mauricio D, Hramiak I: Second-generation insulin analogues – a review of recent real-world data and forthcoming head-to-head comparisons. *Eur Endocrinol* 2018; 14(Suppl 1): 2-9. doi:10.17925/EE.2018.14suppl.2
4. Philis-Tsimikas A, Klonoff DC, Khunti K, et al.: Risk of hypoglycaemia with insulin degludec vs. insulin glargine U300 in insulin-treated patients with type 2 diabetes: the randomised, head-to-head CONCLUDE trial. *Diabetologia* 2020; 63(4): 698-710. doi:10.1007/s00125-019-05080-9
5. Shukla AP, Dickson M, Coughlin N, et al.: The impact of food order on postprandial glycaemic excursions in prediabetes. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21(2): 377-381. doi:10.1111/dom.13503
6. Reddy M, Jugnee N, El Laboudi A, et al.: A randomized controlled pilot study of continuous glucose monitoring and flash glucose monitoring in people with Type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia. *Diabet Med* 2018; 35(4): 483-490. doi:10.1111/dme.13561
7. Evans M, Wilkinson M, Giannopolou A: Fast-acting insulin aspart: the rationale for a new mealtime insulin. *Diabetes Ther* 2019; 10(5): 1793-1800. doi:10.1007/s13300-019-00685-0
8. Lindholm A, Jacobsen LV: Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin aspart. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40(9): 641-659. doi:10.2165/00003088-200140090-00002
9. Kis J: A prandiális glükózkontroll elérése gyors aszpart inzulinnal. *Diabetologia Hungarica* 2020; 28(2): 85-89. doi:10.24121/dh.2020.8
10. Kildegaard J, Buckley ST, Nielsen RH, et al.: Elucidating the mechanism of absorption of fast-acting insulin aspart: the role of niacinamide. *Pharm Res* 2019; 36(3): 49. doi:10.1007/s11095-019-2578-7
11. Hirst DG, Kennovin GD, Flitney FW: The radiosensitizer nicotinamide inhibits arterial vasoconstriction. 1994; 800(67): 795-799. doi:10.1259/0007-1285-67-800-795
12. Heise T, Pieber TR, Danne T: A pooled analysis of clinical pharmacology trials investigating the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of fast-acting insulin aspart in adults with type 1 diabetes. *Clin Pharmacokinet* 2017; 56(5): 551-559. doi:10.1007/s40262-017-0514-8
13. Basu A, Pieber TR, Hansen AK, et al.: Greater early postprandial suppression of endogenous glucose production and higher initial glucose disappearance is achieved with fast-acting insulin aspart compared with insulin aspart. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20(7): 1615-1622. doi:10.1111/dom.13270
14. Haahr H, Heise T: Fast-acting insulin aspart: a review of its pharmacokinetic and pharmacodynamic properties and the clinical consequences. *Clin Pharmacokinet* 2020; 59(2): 155-172. doi:10.1007/s40262-019-00834-5
15. Russell-Jones D, Bode BW, De Block C, et al.: Fast-acting insulin aspart improves glycaemic control in basal-bolus treatment for type 1 diabetes: results of a 26-week multicenter, active-controlled, treat-to-target, randomized, parallel-group trial (ONSET 1). *Diabetes Care* 2017; 40(7): 943-950. doi:10.2337/dc16-1771
16. Bowering K, Case C, Harvey J, et al.: Faster aspart vs. insulin aspart as part of a basal-bolus regimen in inadequately controlled type 2 diabetes: The ONSET 2 Trial. *Diabetes Care* 2017; 40(7): 951-957. doi:10.2337/dc16-1770
17. Rodbard HW, Tripathy D, Vidrio Velázquez M, et al.: Adding fast-acting insulin aspart to basal insulin significantly improved glycaemic control in patients with type 2 diabetes: A randomized, 18-week, open-label, phase 3 trial (ONSET-3). *Diabetes Obes Metab* 2017; 19(10): 1389-1396. doi:10.1111/dom.12955
18. Evans M, Ceriello A, Danne T, et al.: Use of fast-acting insulin aspart in insulin pump therapy in clinical practice. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21: 2039-2047. doi:10.1111/dom.13798
19. Zijlstra E, Demissie M, Graungaard T, et al.: Investigation of pump compatibility of fast-acting insulin aspart in subjects with type 1 diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2018; 12(1):145-151. doi:10.1177/1932296817730375
20. Klonoff DC, Evans ML, Lane W, et al.: A randomized, multicentre trial evaluating the efficacy and safety of fast-acting insulin aspart in continuous subcutaneous insulin infusion in adults with type 1 diabetes (ONSET 5). *Diabetes Obes Metab* 2019; 21(4): 961-967. doi:10.1111/dom.13610

21. Bode BW, Iotova V, Kovarenko M, et al.: Efficacy and safety of fast-acting insulin aspart compared with insulin aspart, both in combination with insulin degludec, in children and adolescents with type 1 diabetes: The ONSET 7 trial. *Diabetes Care* 2019; 42(7): 1255-1262. doi:10.2337/dc19-0009
22. Buse JB, Carlson AL, Komatsu M, et al.: Fast-acting insulin aspart vs. insulin aspart in the setting of insulin degludec-treated type 1 diabetes: efficacy and safety from a randomized double-blind trial. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20(12): 2885-2893. doi:10.1111/dom.13545
23. Lane WS, Favaro E, Rathor N, et al.: A randomized trial evaluating the efficacy and safety of fast-acting insulin aspart compared with insulin aspart, both in combination with insulin degludec with or without metformin, in adults with type 2 diabetes (ONSET 9). *Diabetes Care* 2020; 43(8): 1710-1716. doi:10.2337/dc19-2232