

Degludekinsuliini

Tresiba 100 yksikköä/ml injektioneste, liuos esitäytetyssä kynässä (kynässä 300 yksikköä)

Tresiba 200 yksikköä/ml injektioneste, liuos esitäytetyssä kynässä (kynässä 600 yksikköä)

Tresiba 100 yksikköä/ml injektioneste, liuos säiliössä (yhdessä säiliössä 300 yksikköä)

Novo Nordisk A/S

Degludekinsuliini on uusi perusinsuliinina käytettävä pitkävaikutteinen insuliinianalogi. Esitäytetystä kynästä on kaksi eri vahvuutta, ja annoslaskuri näyttää yksikköjen määrän vahvuudesta riippumatta. Potilaita on neuvottava tarkistamaan insuliinin nimilippu aina ennen pistämistä, jos heillä on käytössään useita insuliinivalmisteita.

Suomessa on hoidossa olevia diabeetikoita noin 300 000, ja näistä noin kuudesosa sairastaa tyypin 1 diabetesta (Oravilahti ym. 2013). Diabetesta sairastavien määrä on kasvanut nopeasti, ja ennusteen mukaan sairastuneiden määrä voi jopa kaksinkertaistua seuraavien 10–15 vuoden aikana (diabeteksen Käypä hoito -suositus). Insuliineista ja insuliini johdoksista sai vuonna 2012 sairausvakuutuskorvausta 113 888 henkilöä.

Ihmisinsuliinin rakennetta muokkaamalla on saatu käyttöön insuliineja, joiden vaikutuksen alkamisnopeus ja kesto poikkeavat toisistaan. NPH-insuliinin protamiini pidentää insuliinin vaikutusta, jolloin insuliinipistoksia tarvitaan 1–3 vuorokaudessa. Insuliinimolekyylin aminohappojärjestystä muuttamalla on mahdollista saada aikaan tasaisemmin ja pitkäkestoisemmin vaikuttavia insuliineja. Pitkävaikutteisia insuliinianalogeja on Suomessa ollut käytössä kaksi: glargininsuliini (Lantus) ja detemirinsuliini (Levemir). Glargininsuliinia pistetään kerran ja detemirinsuliinia kerran tai kahdesti vuorokaudessa. Insuliinianalogien vaikutushuippu on loivempi ja vaikutusaika pidempi kuin NPH-insuliinien.

Tresiba on uusi perusinsuliinina käytettävä pitkävaikutteinen insuliinianalogi. Sitä annetaan ihon alle kerran vuorokaudessa mihin tahansa kellonaikaan, mieluiten samaan aikaan joka päivä. T1DM-potilaille annetaan lisäksi lyhytvaikutteista insuliinia kattamaan aterioiden aikainen insuliinitarve. T2DM-potilaille Tresibaa voidaan antaa yksinään, yhdessä oraalisten diabeteslääkkeiden kanssa tai ateriainsuliinin kanssa. Annostelu perustuu aina potilaan yksilölliseen insuliinitarpeeseen.

Kun siirrytään toisesta perusinsuliinista Tresibaan, voidaan käyttää samaa yksikkömäärää kuin aiemmin. Annostusta voidaan kuitenkin joutua säättämään, joten verensokerin tarkka seuranta on suositeltavaa siirtymisvaiheen aikana ja sitä seuraavina viikkoina.

Tresiba-insuliinia on saatavilla kahta eri vahvuutta esitäytetyssä kynässä. Molemmista tarvittava annos valitaan yksikköinä. Esitäytettyjen kynien annosvälit ovat kuitenkin erilaiset: Tresiba 100 yksikköä/ml -valmisteella voidaan antaa 1–80 yksikön annos/injektio säädettyinä yhden yksikön välein ja 200 yksikköä/ml -valmisteella voidaan antaa 2–160 yksikön annos/injektio säädettyinä kahden yksikön välein. Annoslaskurissa näkyy yksikkömäärä riippumatta siitä, kumpi vahvuus on kyseessä.

Farmakologia

Degludekinsuliinissa ihmisinsuliinia on muokattu siten, että B-ketjun 30:s aminohappo treoniini on poistettu ja sitä edeltävään aminohappo lysiniin on liitetty heksadekanedioinihappo. Injektiona annettusta degludekinsuliinista muodostuu ihonalainen varasto, josta insuliinia imeytyy hitaasti ja tasaisesti verenkiertoon.

Degludekinsuliinin vaikutus kestää yli 42 tuntia terapeuttisella annosalueella. Vakaan tilan pitoisuus seerumissa saavutetaan, kun Tresibaa on annettu päivittäin 2–3 päivän ajan.

Degludekinsuliini hajoaa samalla tavoin kuin ihmisinsuliini. Kaikki muodostuvat metaboliitit ovat inaktiivisia. Puoliintumisaika on noin 25 tuntia annoksesta riippumatta.

Teho

Kerran päivässä annetun Tresiban tehoa koskevia päätutkimuksia ("confirmatory" eli "varmistavia" tutkimuksia) oli yhdeksän. Kaikki tutkimukset olivat avoimia, satunnaistettuja ja intensiivisellä annostitruuksella hoitotavoitteeseen pyrkiviä ("treat-to-target"-periaate). Kolmessa tutkimuksessa oli 1 578 T1DM-potilasta (1 104 Tresiba-ryhmässä) ja kuudessa 4 076 T2DM-potilasta (2 733 Tresiba-ryhmässä). Tutkimusten kesto oli 26–52 viikkoa.

T1DM-tutkimuksissa lyhytvaikutteisena insuliinina oli aspartinsuliini ja vertailuvalmisteena glargin- tai detemirinsuliini. T2DM-tutkimuksissa käytössä sai insuliinin ohella olla mikä tahansa T2DM-lääkehoito, jonka käyttöaika kattoi yhteiskäytön insuliinin kanssa, ja vertailuvalmisteena oli glargininsuliini tai sitagliptiini. Metformiini oli käytössä 86 %:lla T2DM-potilaista. Kaikissa tutkimuksissa insuliinien annokset määriteltiin yksilöllisesti jokaiselle potilaalle.

Kaikissa tutkimuksissa oli päävastemuuttujana glykoituneen hemoglobiinin (HbA1C) muutos tutkimuksen lopussa verrattuna alkutilanteeseen. Kahdeksan tutkimuksesta oli yhdenveroisuustutkimuksia ("non-inferiority" eli "ei-huonomuus"-tutkimuksia), joissa osoitettiin Tresiba vähintään samanarvoiseksi vertailuvalmisteisiin verrattuna. Yhdessä T2DM-tutkimuksessa degludekinsuliini vähensi HbA1C-arvoa enemmän kuin sitagliptiini (7,2 % vs. 7,7 %).

Haittavaikutukset

Tutkimuksissa tavallisimmat haittavaikutukset olivat hypoglykemia ja pistoskohdan reaktiot. Muita haittoja olivat lipodystrofia, perifeerinen turvotus ja yliherkkyysoireet. Hoitoryhmien välillä ei havaittu eroa painon muutoksessa.

Hypoglykemian ilmaantuvuutta selvitettiin etukäteen suunnitellussa meta-analyysissä, johon otettiin ne seitsemän päätutkimusta, joissa degludekinsuliinia (2 899 potilasta) verrattiin glargininsuliiniin (1 431 potilasta). Vaikeita hypoglykemioita esiintyi 12 %:lla T1DM-potilaista ja 2 %:lla T2DM-potilaista, jälkimmäisistä suurin osa potilailla, joita hoidettiin perus- ja ateriainsuliinin yhdistelmällä. Vaikeita hypoglykemioita olivat ne, joissa potilas tarvitsi ulkopuolista apua, eikä niiden esiintyvyydessä ollut eroa eri perusinsuliineilla hoidettujen välillä. Varmistettuja hypoglykemioita (vaikea hypoglykemia tai plasman glukoosipitoisuus < 3,1 mmol/l) oli Tresibaa saaneilla vähemmän kuin glargininsuliinia saaneilla, etenkin T2DM:ta sairastavilla. Erityisesti vähenivät yölliset (keskiyön ja kello 6:n välillä ilmaantuneet) hypoglykemiat.

Pohdinta

Degludekinsuliini on kolmas markkinoille tullut pitkävaikutteinen insuliinianalogi. Se on glargin- ja detemirinsuliineja selvästi pitkävaikutteisempi perusinsuliini ja siinä mielessä mielenkiintoinen uutuus, jota on kuvattu insuliinihoidon evoluutioksi, mutta ei revolutioksi (Tahrani ym. 2012).

Tresiban etuja ovat sen pitkä vaikutusaika ja varsin vähäinen imeytymisen vaihtelu. Siksi yhden vuorokausiannoksen unohtaminen ei vaikuta

verensokeritasoon kovinkaan suuresti. Käytännössä tällä lienee vain vähäistä merkitystä. Merkittävin ja yhdenmukaisin tulos kliinisissä tutkimuksissa oli yöllisten hypoglykemioiden väheneminen, millä on kliinistä merkitystä yöhypoglykemioiden alttiille potilaille. Insuliinihoitoon liittyy useimmiten vaihtelevanasteista painon nousua. Tässä suhteessa Tresiba ei näytä tarjoavan erityistä etua glargininsuliiniin verrattuna.

Tresiban vahvuus 200 yksikköä/ml mahdollistaa suurien insuliiniannosten injektoinnin kerta-annoksena ilman, että injektion tilavuus on suuri. Tästä on hyötyä silloin, kun T2DM-potilaan perusinsuliiniannos on poikkeuksellisen suuri ja annos jouduttaisiin muuten pistämään useana pistoksena. Toisaalta uusi vahvuus ei saa johtaa perusteettoman suuriin T2DM-potilaan perusinsuliiniannoksiin (Inzucchi ym. 2012). Kun perusinsuliinin tarve vuorokaudessa suurenee yli 0,5 IU/kg, tulisi harkita ateriainsuliinin lisäämistä hoitoon.

Kahteen vahvuuteen voi toisaalta liittyä erehdyksen vaara. Siksi potilaita pitää ohjeistaa erityisen hyvin varsinkin silloin, kun vaihdetaan vahvuudesta toiseen. Heitä on neuvottava tarkistamaan insuliinin nimilippu aina ennen pistämistä, jos heillä on käytössään useita insuliinivalmisteita. Tresiban riskienhallintaohjelmassa seurataan erityisen tarkasti eri vahvuuksien välillä tapahtuvan sekaannuksen mahdollisuutta.

Annikka Kalliokoski
LKT, kliinisen farmakologian erikoislääkäri
Yliääkäri, Fimea

Artikkeli on julkaistu Sic!-verkkolehdessä 9.4.2013.

[Takaisin](#)

KIRJALLISUUTTA

Inzucchi, ym. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2012; 55(6): 1577–96.

Oravilahti T, ym. Glargin- ja detemirinsuliinin hoidollinen ja taloudellinen arvo tyyppin 1 ja tyyppin 2 diabeteksen hoidossa NPH-insuliiniin verrattuna. Fimea kehittää, arvioi ja informoi 2/2013.

Tahrani AA, ym. Insulin degludec: a new ultra-longacting insulin [Editorial]. *Lancet* 2012; 379: 1465–7.

HYVÄ TIETÄÄ

Tresiba-lääkevalmiste on saanut myyntiluvan 21.1.2013. Valmistetta koskeva Euroopan julkinen arviontilausunto (EPAR) löytyy osoitteesta www.ema.europa.eu käyttämällä Search for medicines -toimintoa. Tieteellinen arviointi löytyy välilehdestä Assessment history ja suomenkielinen valmisteyhteenveto välilehdestä Product information.
