

5.1.2005

Glargiini-insuliini ei ilmeisesti paranna aikuispotilaiden pitkäaikaistasapainoa tyyppin 1 tai 2 diabeteksessa pitkävaikutteiseen NPH-insuliiniin verrattuna, kun käytetään kriteerinä HbA1c – tasoa (B).

(NAK1) Näytön aste = B

Isossa-Britanniassa tehty systemaattinen katsaus ja taloudellinen arvio glargiini-insuliinista (1). Kirjallisuuskatsaus kattaa aikavälin 1966 – tammikuu 2002. Lähteinä on käytetty 14 eri tietokantaa, esim. Medline, CINAHL ja EMBASE. Hakutermit on mainittu. Mukaan otettiin vähintään neljä viikkoa kestäneet satunnaistetut, kontrolloidut tutkimukset, systemaattiset katsaukset ja taloudelliset arviot, joissa oli tutkittu glargiinin vaikutusta diabeteksen tasapainoon (HbA1c, paastoverensokeri) sekä hypoglykemioihin. Insuliinien erilaisen rakenteen vuoksi tutkimukset ovat avoimia tai osittain sokkoutettuja. Tyyppin 1 osalta mukaan otettiin neljä artikkelia ja neljä abstraktia, tyyppin 2 osalta kaksi artikkelia ja kolme abstraktia.

Mukaan otettujen tutkimusten laatu arvioitiin Jadadin asteikolla. Koska tutkimusten laadun arviointi pelkän abstraktin perusteella on vaikeata, abstraktien antamat tulokset ilmoitettiin erillisinä.

Tyyppin 1 diabeetikot olivat 18 – 80-vuotiaita (kolme artikkelia mainitsi iän). Lääkityksenä heillä oli perusinsuliini yhdistettynä lyhytvaikutteiseen ateriainsuliiniin. Kahdessa artikkelissa tutkimusvaiheen kesto oli neljä viikkoa, yhdessä 16 ja yhdessä 28 viikkoa.

Tyyppin 2 diabeetikot olivat 40 – 80- vuotiaita, toisessa tutkimuksessa aiempi lääkitys oli oraalinen ja toisessa insuliini. Tutkimusvaiheen kesto oli 28 ja 52 viikkoa.

Tyyppin 1 diabeteksessa kolmessa tutkimuksessa neljästä ei todettu eroa glargiinin ja NPH-insuliinin välillä HbA1c-tasoissa. Yhdessä tutkimuksista verrattiin kahta eri glargiinivalmistetta NPH-insuliiniin. Toisella näistä valmisteista todettiin merkittävä ero HbA1c-tasossa verrattuna NPH-ryhmän potilaisiin. Kyseessä oli neljän viikon tutkimus ja HbA1c-mittaa sokeritasapainoa edeltävän 6 – 8 viikon ajalta, minkä vuoksi neljän viikon tutkimus voi antaa puutteellisen kuvan. Abstrakteista kaksi ei raportoinut HbA1c-tietoja ja kahdessa ei todettu merkittävää ero ryhmien välillä.

Tyyppin 2 diabeetikoilla kumpikaan artikkelina julkaistu tutkimus ei todennut merkittävää ero glargiini ja NPH-ryhmien välillä HbA1c-tasoissa. Eroa ei todettu myöskään kolmessa abstraktina julkaistussa tutkimuksessa.

Tutkimuksen laatu: Hyvä

Sovellettavuus: Hyvä, mukana oli myös yksi suomalaisilla tyyppi 2 diabeetikoilla tehty tutkimus.

Referenssi:

1. Warren E, Weatherley-Jones E, Chilcott J, Beverley C. Systematic review and economic evaluation of a long-acting insulin analogue, insulin glargine. Health Technology Assessment 2004; 8:(45).

Tyyppin 1 diabeteksessa paastoverensokeriarvot ovat ilmeisesti matalampia glargiini-insuliinia käytettäessä (B).

(NAK 2) Näytön aste = B

Vuosina 1997 – 1998 Yhdysvalloissa ja Kanadassa tehty avoin, satunnaistettu ja kontrolloitu tutkimus glargiini-insuliinin tehosta ja turvallisuudesta verrattuna NPH-insuliiniin 1 tyyppin

diabeteksessa (1). Tutkimuksessa oli aluksi 619 potilasta, näistä 31 keskeytti. Potilaat olivat 18 – 80-vuotiaita, keski-ikä glargiiniryhmässä oli 39 ja NPH-ryhmässä 40-vuotta. Kummankin ryhmän BMI-keskiarvo oli 26 kg/m². Ennen tutkimusta potilaita oli hoidettu NPH-insuliinilla vähintään vuoden ajan. Lyhytvaikutteisena insuliinina kaikilla oli lispro. HbA1c-tason piti olla alkuvaiheessa < 12%. Tutkimuksen ulkopuolelle jätettiin potilaat, joilla oli munuais- tai maksavaurio tai jotka olivat saaneet verensokeria alentavaa lääkitystä neljä viikkoa ennen tutkimusta. Varsinainen tutkimus-aika oli 16 viikkoa, sitä edelsi neljän viikon seulontavaihe. Potilaat satunnaistettiin saamaan glargiini-insuliinia iltaisin tai NPH-insuliinia iltaisin tai kahdesti päivässä. Potilaat mittasivat paastoverensokeriarvot itse. Keskimääräinen lähtötaso glargiiniryhmässä oli 9,7 ± 3,1 mmol/l ja tutkimuksen lopussa 8,0 ± 2,3. NPH-ryhmässä lähtötaso oli 9,6 ± 2,7 ja lopputaso 9,0 ± 2,4 mmol/l. Ryhmien välillä oli tilastollisesti merkitsevä ero (p = 0,0001)
Tutkimuksen laatu: Hyvä
Tulosten sovellettavuus: Hyvä

Yhdysvalloissa tehty vuonna 2000 julkaistu satunnaistettu, osittain sokkoutettu ja kontrolloitu monikeskustutkimus glargiini-insuliinin vaikutuksesta paastoplasman sokeriarvoihin verrattuna kerran tai kahdesti päivässä annettuun NPH-insuliiniin tyypin1 diabeteksessa (2). Glargiinivalmisteita oli kaksi, toinen sisälsi 30 ja toinen 80µg/ml sinkkikloridia. Potilaita oli 256. Kaksi potilasta keskeytti tutkimuksen. Mukaan otettiin potilaat, joiden aterianjälkeinen C-peptiditaso oli ≤ 0,2 pmol/ml ja HbA1c-taso oli < 10%. Potilaiden ikä oli 18 – 70 vuotta ja BMI 18 – 28 kg/m². Kaikilla oli ollut monipistoshoido ainakin kaksi kuukautta. Neljän viikon tutkimusjaksoa edelsi viikon seulontavaihe, jonka jälkeen potilaat satunnaistettiin saamaan glargiini-insuliinia iltaisin tai NPH-insuliinia iltaisin tai kahdesti päivässä. Potilaat mittasivat paastoverensokerin itse standardisoidulla mittarilla. Tutkimuksen lopussa vähemmän sinkkiä sisältänyttä glargiinivalmistetta saaneiden potilaiden keskimääräinen paastoverensokeri oli 7,6 ± 2,3 mmol/l (ero lähtötasoon oli 1,5 ± 2,45 mmol/l). Toisella glargiiniryhmällä keskimääräinen paastoverensokeri oli 7,5 ± 1,9 mmol/l (ero lähtötasoon oli 1,8 ± 2,19 mmol/l) ja NPH-insuliinia saaneilla potilailla 9,0 ± 2,4 mmol/l (ero lähtötasoon 0,3 ± 2,53 mmol/l). Loppuanalyyseissä glargiiniryhmät yhdistettiin. Glargiini-insuliinin aiheuttama muutos paastoverensokeriarvoihin verrattuna NPH-insuliinin aiheuttamaan muutokseen oli tilastollisesti merkittävä (p= 0,001).
Tutkimuksen laatu: Kelvollinen
Sovellettavuus: Hyvä

Vuonna 2004 Yhdysvalloissa julkaistu satunnaistettu, avoin, kontrolloitu tutkimus jossa verrattiin illalla annostellun glargiini-insuliinin tehoa ja turvallisuutta kerran tai kahdesti päivässä pistettävään NPH-insuliiniin monipistoshoidossa olleilla tyypin1 diabeetikoilla (3). Kyseessä on alaryhmäanalyysi 28-viikkoa hoidetuista potilaista. Tutkimukseen osalistui 366 potilasta, joista 40 keskeytti. Potilaiden keski-ikä oli 38 vuotta molemmissa ryhmissä (vaihtelu 18 – 80 vuotta). HbA1c-arvo oli ≤ 12% ja aterianjälkeinen C-peptidi ≤ 0,5 nmol/l. BMI:n keskiarvo oli 26 kg/m² molemmissa ryhmissä. Tutkimuksen ulkopuolelle jätettiin potilaat, joilla oli maksa- tai munuaisvaurio, jotka olivat käyttäneet oraalisia diabeteslääkkeitä 3 kuukautta ennen tutkimusta, jotka olivat raskaana tai tekivät yötyötä. Varsinaista tutkimusta edelsi 1-4 viikon seulonta-aika. Paastoverensokeri määritettiin viikoilla 1,4,8,12,20 ja 28 tehdyillä klinikakäynneillä. Paastoverensokeriarvo laski lähtötasolta keskimäärin 1,67 ± 0,22 glargiini ja 0,56 ± 0,17 mmol/l NPH-ryhmässä (p = 0,015).
Tutkimuksen laatu: Kelvollinen
Sovellettavuus: Hyvä

Referenssi:

1. Raskin P, Klaff L, Bergenstal R, Halle J-P, Donley D, Mecca T. A 16-week comparison of the novel insulin analog insulin glargine (HOE 901) and NPH human insulin used with insulin lispro in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:1666-1671.
2. Rosenstock J, Park G, Zimmerman J. Basal insulin glargine (HOE 901) versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes on multiple daily insulin regimen. *Diabetes Care* 2000; 23: 1137 - 1142.
3. Hershon KS, Blevins TC, Mayo CA, Roskamp R. Once-daily insulin glargine compared with twice-daily NPH insulin in patients with type 1 diabetes. *Endocr Pract.* 2004;10:10-17.

Glargiini-insuliini saattaa vähentää yöllisten hypoglykemioiden määrää tyyppin 1 diabeteksessa, erityisesti verrattuna kerran päivässä annosteltuun NPH-insuliiniin (C).

(NAK 3) Näytön aste = C

Isossa-Britanniassa tehty systemaattinen katsaus ja taloudellinen arvio glargiini-insuliinista (1). Kirjallisuuskatsaus kattaa aikavälin 1966 – tammikuu 2002. Lähteinä on käytetty 14 eri tietokantaa, esim. Medline, CINAHL ja EMBASE. Hakutermit on mainittu. Mukaan otettiin vähintään neljä viikkoa kestäneet satunnaistetut, kontrolloidut tutkimukset, systemaattiset katsaukset ja taloudelliset arviot, joissa oli tutkittu glargiinin vaikutusta diabeteksen tasapainoon (HbA1c, paastoverensokeri) sekä hypoglykemioihin. Insuliinien erilaisen rakenteen vuoksi tutkimukset ovat avoimia tai osittain sokkoutettuja. Tyyppin 1 osalta mukaan otettiin neljä artikkelia ja neljä abstraktia, tyyppin 2 osalta kaksi artikkelia ja kolme abstraktia.

Mukaan otettujen tutkimusten laatu arvioitiin Jadadin asteikolla. Koska tutkimusten laadun arviointi pelkän abstraktin perusteella on vaikeata, abstraktien antamat tulokset ilmoitettiin erillisinä.

Tyyppin 1 diabeetikot olivat 18 – 80-vuotiaita (kolme artikkelia mainitsi iän). Lääkityksenä heillä oli perusinsuliini yhdistettynä lyhytvaikutteiseen ateriainsuliiniin. Kahdessa artikkelissa tutkimusvaiheen kesto oli neljä viikkoa, yhdessä 16 ja yhdessä 28 viikkoa.

Tyyppin 2 diabeetikot olivat 40 – 80- vuotiaita, toisessa tutkimuksessa aiempi lääkitys oli oraalinen ja toisessa insuliini. Tutkimusvaiheen kesto oli 28 ja 52 viikkoa.

Tyyppin 1 potilailla useimmat tutkimukset käyttivät hypoglykemian rajana verensokeriarvoa < 2,8 mmol/l, yhdessä tutkimuksessa raja oli < 2,0 mmol/l. Yksi tutkimus raportoi merkittävän eron yöllisissä hypoglykemioissa verrattessa glargiinia ja kerran päivässä annettavaa NPH-insuliinia.

Sama ero ei tullut esiin, kun NPH-insuliini annosteltiin kahdesti. Toisessa tutkimuksessa todettiin vähemmän yöllisiä hypoglykemioita glargiiniryhmässä sen jälkeen, kun hoitotaso oli saavutettu.

Kolmas tutkimus ei raportoinut eroa ja neljäs ei erotellut yöllisiä hypoglykemioita.

Yhdessä abstraktissa glargiini-insuliinia saavilla potilailla oli vähemmän yöaikaisia hypoglykemioita, mutta tilastollista merkittävyyttä ei raportoitu.

Referenssit:

1. Warren E, Weatherley-Jones E, Chilcott J, Beverley C. Systematic review and economic evaluation of a long-acting insulin analogue, insulin glargine. *Health Technology Assessment* 2004; 8: (45).

Glargiini-insuliini ilmeisesti vähentää yöllisten hypoglykemioiden määrää tyyppin 2 diabeteksessa (B)

NAK (4) Näytön aste = B

Suomessa vuosina 1998 – 2000 tehty satunnaistettu ja kontrolloitu tutkimus glargiinin tehosta ja turvallisuudesta verrattuna NPH-insuliiniin huonossa hoitotasapainossa olevilla tyyppin 2 diabeetikoilla (1). Tutkimuksessa 426 oraalisen lääkityksen aikana huonossa hoitotasapainossa olevaa diabeetikkoa satunnaistettiin saamaan iltainsuliinina joko glargiinia (n=214) tai NPH-insuliinia (n=208) vuoden ajaksi. Tutkimuksen alussa jokaisen potilaan insuliiniannos titrattiin yksilöllisesti. Kontrollit tehtiin 8, 20,36 ja 52 viikon kohdalla.

Mukaan otetut potilaat olivat 40 – 80-vuotiaita, BMI oli < 40 kg/m² ja HbA1c oli välillä 7,5 – 12,0%. Diabetes oli kestänyt vähintään kolme vuotta. Aikaisempi lääkitys oli sulfonyyliurea yksin, yhdistettynä akarboosiin tai metformiiniin tai metformiini yksin vähintään vuoden ajan.

Ketoasidoosia ei saanut olla anamneesissa, Fertiili-ikäisten naisten oli käytettävä ehkäisyä ja potilaan oli osattava suorittaa kotikokeet. Poissulkukriteerejä olivat mm. raskaus, insuliinihoito edeltävän neljän viikon aikana, yötyö tai systeemisairaus joka vaikeuttaisi tulosten tulkintaa. Analyysi oli hoitoaikeen mukainen (intention to treat-periaate). Hypoglykemian kriteerit oli määritelty, mitattava raja oli < 2,8 mmol/l.

Hypoglykemat: Potilailla, jotka saavuttivat tavoitteena olleen paastoverensokeritason (< 6,7mmol/l), yöllisiä hypoglykemiaa oli glargiiniryhmässä 12,6% ja NPH-ryhmässä 28,8% (p=0,011), NNT=6. Niillä potilailla, jotka eivät saavuttaneet tavoitetta, glargiiniryhmässä hypoglykemiaa oli 9,0% ja NPH-ryhmässä 21,4% (p=0.012), NNT=8. Hoito- ja titrausvaiheen tuloksia ei eritelty.

Laatu: Hyvä

Sovellettavuus suomalaisen väestöön: Hyvä

Isossa-Britanniassa tehty systemaattinen katsaus ja taloudellinen arvio glargiini-insuliinista (2). Kirjallisuuskatsaus kattaa aikavälin 1966 – tammikuu 2002. Lähteinä on käytetty 14 eri tietokantaa, esim. Medline, CINAHL ja EMBASE. Hakutermit on mainittu. Mukaan otettiin vähintään neljä viikkoa kestäneet satunnaistetut, kontrolloidut tutkimukset, systemaattiset katsaukset ja taloudelliset arviot, joissa oli tutkittu glargiinin vaikutusta diabeteksen tasapainoon (HbA1c, paastoverensokeri) sekä hypoglykemiaoihin. Insuliinien erilaisen rakenteen vuoksi tutkimukset ovat avoimia tai osittain sokkoutettuja. Tyyppin 1 osalta mukaan otettiin neljä artikkelia ja neljä abstraktia, tyyppin 2 osalta kaksi artikkelia ja kolme abstraktia.

Mukaan otettujen tutkimusten laatu arvioitiin Jadadin asteikolla. Koska tutkimusten laadun arviointi pelkän abstraktin perusteella on vaikeata, abstraktien antamat tulokset ilmoitettiin erillisinä.

Tyyppin 1 diabeetikot olivat 18 – 80-vuotiaita (kolme artikkelia mainitsi iän). Lääkityksenä heillä oli perusinsuliini yhdistettynä lyhytvaikutteiseen ateriainsuliiniin. Kahdessa artikkelissa tutkimusvaiheen kesto oli neljä viikkoa, yhdessä 16 ja yhdessä 28 viikkoa.

Tyyppin 2 diabeetikot olivat 40 – 80- vuotiaita, toisessa tutkimuksessa aiempi lääkitys oli oraalinen ja toisessa insuliini. Tutkimusvaiheen kesto oli 28 ja 52 viikkoa.

Tyyppin 2 diabeteksessa molemmat julkaistut tutkimukset raportoivat merkittävästi vähemmän yöllisiä hypoglykemiaa glargiiniryhmässä hoitovaiheen aikana. Toinen tutkimuksista oli

suomalainen ja siitä on tehty oma tiivistelmä (ref. 1). Toisessa tutkimuksessa oli 518 potilasta. Glargiiniryhmässä 81 (31 %) ja NPH-ryhmässä 104 (40 %) potilasta raportoin vähintään yhden yöllisen hypoglykemian ($p = 0,02$) hoitovaiheen aikana. Abstrakteista kahdessa ei raportoitu hypoglykemioita. Yhdessä todettiin vähemmän hypoglykemioita glargiiniryhmässä mutta ero ei ollut tilastollisesti merkittävä.

Laatu: Hyvä

Sovellettavuus: Hyvä

Referenssit:

1. Yki-Järvinen, J. Dressler A, Ziemer M, for the HOE 901/3002 Study Group. Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 23:1130-1136, 2000
2. Warren E, Weatherley-Jones E, Chilcott J, Beverley C. Systematic review and economic evaluation of a long-acting insulin analogue, insulin glargine. *Health Technology Assessment* 2004; 8: (45).

