

Met welk insulineschema starten bij type 2-diabetes?

Klinische vraag

Wat is het meest effectieve en meest veilige insulineschema wanneer insuline-analogen worden toegevoegd aan een maximaal getolereerde orale behandeling met metformine en hypoglykemiërende sulfamiden bij patiënten met suboptimaal gecontroleerde type 2-diabetes?

Duiding

P. Van Crombrugge

Bespreking van

Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, et al; 4-T Study Group. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2007;357:1716-30.

Achtergrond

Ondanks een progressieve toename van het gebruik van orale antidiabetica (vaak in combinatie) zullen de meeste type 2-diabetici vroeg of laat insuline nodig hebben. Insuline wordt meestal aan de bestaande orale therapie toegevoegd. Tot op heden werden geen grootschalige studies uitgevoerd, waarbij verschillende insulineschema's van insulineanalogen worden vergeleken.

Bestudeerde populatie

- 708 personen, ouder dan 18 jaar (gemiddeld 61,7 jaar (SD $\pm 9,8$), met type 2-diabetes sinds meer dan 12 maanden (gemiddeld 9 jaar) en die nog geen insuline kregen
- HbA_{1c} tussen 7 en 10 % (gemiddeld 8,5%) sinds minstens 4 maanden ondanks behandeling met de maximaal getolereerde dosis van metformine en hypoglykemiërende sulfamiden
- BMI lager dan 40 (gemiddeld 29,8 $\pm 4,6$); het merendeel blanken (92,2%) en mannen (64,1%)
- exclusiecriteria: nierfunctiebeperking, leverlijden, ernstige diabetescomplicaties, significant hartlijden, hypoglykemieproblemen, ongecontroleerde hypertensie.

Onderzoeksopzet

- **open label**, gerandomiseerd onderzoek
- drie behandelingsgroepen: bifasisch insuline aspart tweemaal daags (n=235); prandiaal insuline aspart driemaal daags (n=239); basaal insuline detemir eenmaal daags (of tweemaal indien nodig) (n=234)
- de insulinedoses werden aangepast naargelang de bekoemen zelfbloedglucosemetingen van de patiënten
- bij onvoldoende glykemieregeling (HbA_{1c} > 10% of twee opeenvolgende waarden > 8,5%) werd een tweede soort insuline toegevoegd (complex insulineschema) en werden de hypoglykemiërende sulfamiden gestopt.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: HbA_{1c} na 1 jaar
- secundaire uitkomstmaat: percentage patiënten met een HbA_{1c} van $\leq 6,5\%$, percentage patiënten met een HbA_{1c} van $\leq 6,5\%$ zonder ernstige hypoglykemie (graad 2 of meer) in de 4 laatste weken, frequentie van hypoglyke-

mieën, gewichtstoename, het zelfgemeten glykemieprofiel, het percentage patiënten dat tweemaal per dag detemir nodig had, het percentage patiënten met een onaanvaardbare hyperglykemie, de verhouding albumine/creatinine, de levenskwaliteit.

Resultaten

- na één jaar was in de bifasische groep het HbA_{1c} 7,3% (-1,3%), in de prandiale groep 7,2% (-1,4%) en in de basale groep 7,6% (-0,8%) (p<0,001 voor het verschil tussen enerzijds bifasisch en prandiaal en anderzijds basaal)
- het percentage patiënten met een HbA_{1c} < 6,5% was significant (p < 001) lager in de basale groep (8,1%) dan in de bifasische groep (17%) en de prandiale groep (23,9%) (geen significant verschil tussen bifasisch en prandiaal)
- de nuchtere bloedglucose daalde het meest in de basale groep en het minst in de prandiale groep; postprandiale glykemie daalde het meest in de prandiale groep en het minst in de basale groep
- het aantal hypoglykemieën per patiënt was op jaarbasis 12 in de prandiale groep, 5,7 in de bifasische groep en 2,3 in de basale groep
- gewichtstoename van + 5,7 kg in de prandiale groep, + 4,7 kg in de bifasische groep en + 1,9 kg in de basale groep
- geen significant verschil tussen de drie groepen in het aantal andere ongewenste effecten
- in de drie groepen geen significante wijziging in levenskwaliteit na het opstarten van insuline.

Besluit van de auteurs

Het toevoegen van een langwerkend insulineanaloog aan een behandeling met metformine en hypoglykemiërende sulfamiden leidde na één jaar tot een HbA_{1c} $\leq 6,5\%$ bij een minderheid van de patiënten. Bifasisch of prandiaal insuline aspart zorgde in vergelijking met basaal insuline detemir tot een grotere daling van HbA_{1c} maar was geassocieerd met meer hypoglykemie en gewichtstoename.

Financiering: Novo Nordisk en Diabetes U.K.

Belangenvermenging: de hoofdauteur en twee van de zes medeauteurs vermelden honoraria ontvangen te hebben voor onderzoeksfondsen, voor het geven van voordrachten en/of voor 'consultancy'.

1. Nobels F. Insuline glargine of rosiglitazon toevoegen als combinatietherapie faalt bij type 2-diabetici? *Minerva* 2007;6(2):21-3.
2. McMahon CT, Dluhy RC. Intention to treat -initiating insulin and the 4-T study. *N Engl J Med* 2007;357:1759-61.
3. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643-53.
4. Wens J. Intensieve behandeling van diabetes type 2. *Huisarts Nu (Minerva)* 1999;28(3):125-6.
5. Wens J, Sunaert P, Nobels F, et al. Aanbeveling voor Goede Medische Praktijkvoering: Diabetes Mellitus type 2. Berchem/Gent. WVVH/VDV, 2005.
6. Rutten GE, De Crauw WJ, Nijpels G, et al. NHC-Standaard Diabetes mellitus type 2. *Huisarts Wet* 2006;49:137-52.

Methodologische beschouwingen

De verdeling van de onderzoekspopulatie tussen de drie behandelingen wordt kort beschreven en gebeurde via een blokrandomisatie per centrum. Evaluatie van de demografische, klinische, antropometrische en biochemische karakteristieken van de drie groepen toonde geen significante verschillen. Het soort interventie noopt tot het gebruik van een open label protocol: verschillende insulineschema's, verschillende algoritmes voor dosisaanpassing van insuline (gepubliceerd als bijlage bij het artikel) en aanpassing van de dosis insuline volgens de bekomen zelfbloedglucosemetingen van de patiënten. Door de keuze van HbA_{1c} als primaire uitkomstmaat heeft het open label protocol de resultaten waarschijnlijk weinig beïnvloed.

Deze studie vergelijkt de klassiek gebruikte insulineschema's bij type 2-diabetes: eenmaal (of tweemaal) langwerkende insuline, tweemaal menginsuline, of driemaal kortwerkende insuline per dag. De keuze om alleen insulineanalogen (van dezelfde firma) te gebruiken wordt door de auteurs niet gemotiveerd. NPH-insuline is immers nog steeds eerste keuze voor insulinetherapie bij type 2-diabetes¹.

Interpretatie van de resultaten

De daling van HbA_{1c} (gemiddeld met 0,8 tot 1,4% in deze studie) is significant en wordt als klinisch relevant ($\geq 0,5\%$) beschouwd. Het significante verschil tussen de 3 groepen is klinisch echter minder relevant ($\leq 0,5\%$). Slechts een minderheid van de patiënten bereikte het behandelingsdoel van 6,5%. Wanneer men in een subgroepenanalyse alleen de patiënten in rekening neemt met een HbA_{1c} > 8,5% bij de start, ziet men geen verschil tussen de 3 groepen in de kans om een HbA_{1c} < 6,5% te bereiken na één jaar. Gezien deze subgroepenanalyse niet voorzien was in het protocol, is het echter mogelijk dat ze te weinig power heeft om een verschil aan te tonen.

Ongeveer 34% van de patiënten die het basale insulineschema kreeg, had uiteindelijk dagelijks een tweede injectie met insuline detemir nodig. Dit komt vermoedelijk door het werkingsprofiel van detemir, dat langer is dan dat van NPH-insuline, maar korter dan dat van glargine. Vier procent in de prandiale, 9% in de bifasische en 18% in de basale groep moesten na 24 weken een tweede insulintype inspuiten. Hieruit zouden we kunnen afleiden dat wanneer men insuline pas laattijdig opstart vanaf een HbA_{1c} > 8,5%,

er meestal een complex insulineschema gebruikt zal moeten worden om een target HbA_{1c} van 6,5% te bereiken. Dit zal verder bestudeerd worden in het nog twee jaar durende vervolgedeelte van deze 4-T studie².

Gezien er in de prandiale groep een hogere totaaldosis insuline werd gebruikt, is het niet onlogisch dat deze groep het scherpste HbA_{1c} bereikte, de grootste gewichtstoename toonde en ook het meeste hypoglykemieën had. Deze interactie tussen insulinedosis, HbA_{1c}, hypogeveer en gewicht is al lang bekend uit vele studies^{3,4}. Ook is het logisch dat het basale schema de beste en het prandiale schema de slechtste nuchtere glykemie veroorzaakten.

Voor de praktijk

De meeste patiënten met type 2-diabetes zullen na verloop van tijd onvoldoende glykemiecontrole hebben met levensstijlmaatregelen en orale antidiabetica alleen. De vraag is dan op welke manier insuline het best kan worden opgestart om een zo groot mogelijk effect op HbA_{1c} en een zo laag mogelijk aantal ongewenste effecten te hebben (waarbij zowel arts als patiënt het meeste vrezen voor hypoglykemie en gewichtstijging).

De huidige richtlijnen bevelen aan om bij onvoldoende glykemiecontrole een lage dosis (10 I.E.) NPH-insuline vóór het slapengaan toe te voegen aan een behandeling met orale antidiabetica^{5,6}. De hier besproken studie, uitgevoerd met alleen insulineanalogen, toonde geen significant verschil tussen de drie bestudeerde insulineschema's wanneer op tijd (bij HbA_{1c} < 8,5%) insuline opgestart wordt (zie hoger). Met het basale schema (één injectie van langwerkende) was er echter een lager risico van hypoglykemie, minder gewichtstoename en het was eenvoudiger in gebruik.

In deze studie had het toevoegen van insuline en zelfbloedglucosemonitoring geen ongunstige invloed op de levenskwaliteit. Het feit dat bij ongeveer 80 tot 90% van de patiënten de insulinedosis niet meer dan 10% van het aanpassingsprotocol afweek, wijst erop dat een algoritme voor het aanpassen van de insulinedosis in de praktijk vlot kan gebeuren.

Slechts een beperkt aantal patiënten (<3%) trok zich terug uit de studie, wat wijst op de hoge kans om insuline voort te zetten eenmaal het gestart is, althans in het kader van een studie.

● Besluit Minerva

Deze studie toont aan dat het toevoegen van insulineanalogen aan metformine en hypoglykemiërende sulfamiden bij onvoldoende diabetesregeling een significante daling van HbA_{1c} veroorzaakt. Slechts een minderheid van de patiënten bereikt echter na één jaar de streefwaarde voor HbA_{1c} ($\leq 6,5\%$). Bifasische of postprandiale insulineanalogen doen het HbA_{1c} statistisch significant meer dalen dan basale insulineanalogen, maar veroorzaken ook meer hypoglykemieën en gewichtstoename; de klinische relevantie van deze resultaten blijft dus ter discussie. Deze studie verandert niets aan de huidige richtlijnen die bij onvoldoende glykemiecontrole met orale antidiabetica NPH-insuline vóór het slapengaan aanbevelen.



Productnamen

bifasisch insuline aspart: Novo Mix 30®
prandiaal insuline aspart: Novorapid®
basaal insuline detemir: Levemir®