

Met welk insulineschema starten bij type 2-diabetes? Een vervolg...

- **Klinische vraag** Wat is het meest effectieve en meest veilige insulineschema wanneer insuline-analogen gedurende drie jaar worden toegevoegd aan een maximaal getolereerde orale behandeling met metformine en hypoglykemiërende sulfamiden bij patiënten met suboptimaal gecontroleerde type 2-diabetes?
- **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 behandeling toegevoegd. In Minerva (2008) bespraken we de tussentijdse resultaten (na één jaar) van de eerste grootschalige studie die verschillende insulineschema's van insuline-analogen met elkaar vergelijkt¹. Onlangs zijn de resultaten na drie jaar behandeling gepubliceerd.

Analyse

P. Van Crombrugge

Referentie

Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, et al; 4-T Study Group. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;361:1736-47.

Bestudeerde populatie

- 708 personen, met een gemiddelde leeftijd van 61,7 jaar (SD ± 9,8), die gemiddeld reeds negen jaar type 2-diabetes hadden en nog geen insuline kregen
- HbA1c bij aanvang tussen 7 en 10% (gemiddeld 8,5%) ondanks behandeling met de maximaal getolereerde dosis van metformine en hypoglykemiërende sulfamiden; gemiddelde BMI 29,8 ± 4,6; 92,2% blanken; 64,1% mannen
- 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)
- stopzetting van de hypoglykemiërende sulfamiden en toevoeging van een tweede soort insuline indien HbA1c >10% of twee opeenvolgende waarden >8,0% tijdens het eerste jaar en indien HbA1c >6,5% tijdens de volgende jaren
- toevoeging van prandiale insuline 's middags in de bifasische groep, basale insuline 's avonds in de prandiale groep en prandiale insuline 's morgens, 's middags en 's avonds in de basale groep.

Uitkomstmeting

- **primaire uitkomstmaat:** HbA1c na drie jaar
- **secundaire uitkomstmaten:** o.a. aantal patiënten met HbA1c ≤6,5%, incidentie van ernstige hypoglykemie per patiënt, gewichtstoename, kwaliteit van leven.

Resultaten

- HbA1c na drie jaar: geen significant verschil tussen de bifasische (7,1%), prandiale (6,8%) en basale groep (6,9%)
- aantal patiënten met HbA1c ≤6,5%: significant lager in de bifasische groep (31,9%) dan in de prandiale (44,8%) en de basale groep (43,2%)
- mediane incidentie van ernstige hypoglykemie per patiënt per jaar: 1,7 in de basale groep, 3,0 in de bifasische groep, en 5,7 in de prandiale groep (p<0,001 voor alle verschillen)
- gemiddelde gewichtstoename: +6,4 kg in de prandiale groep, +5,7 kg in de bifasische groep en +3,6 kg in de basale groep
- significant meer ernstige ongewenste effecten in de bifasische groep, geen significant verschil tussen de drie groepen in aantal niet-ernstige ongewenste effecten
- geen significant verschil tussen de drie groepen voor globale mortaliteit, wel voor cardiovasculaire sterfte: vier sterfgevallen in de bifasische groep, negen in de prandiale groep en één in de basale groep (p=0,002)
- geen significante wijziging in kwaliteit van leven drie jaar na het opstarten van insuline.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat patiënten die een basaal of prandiaal insulineschema aan hun behandeling met orale antidiabetica toevoegden, een betere glykemiecontrole hadden dan patiënten die een bifasisch insulineschema toevoegden. Bij de groep die basale insuline aan de bestaande behandeling toevoegde, was de incidentie van hypoglykemie lager en was de gewichtstoename minder.

Financiering: Novo Nordisk en Diabetes U.K.

Belangenconflicten: de hoofdauteur en twee van de zes medeauteurs vermelden dat ze honoraria ontvingen van verschillende farmaceutische firma's voor uiteenlopende redenen.

1. Van Crombrugge P. Met welk insulineschema starten bij type 2-diabetes? *Minerva* 2008;7(5):72-3.
2. Chevalier P, Jandrain B. Cardiovasculair voordeel van intensieve glykemiecontrole? *Minerva* 2009;8(6):82-3.
3. Lasserson DS, Claszou P, Perera R, et al. Optimal insulin regimens in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2009;52:1990-2000.
4. Wens J, Sunaert P, Nobels F, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Diabetes Mellitus type 2. *Berchem/Cent. WVVH/VDV*, 2005.

5. Rutten GE, De Crauw WJ, Nijpels C, et al. NHC-Standaard Diabetes mellitus type 2. *Huisarts Wet* 2006;49:137-52.
6. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al; American Diabetes Association; European Association for Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:193-203.

Methodologische beschouwingen

Zoals we bij de bespreking van de eerste publicatie stelden¹, laat dit soort interventie alleen een open labelprotocol toe met verschillende insulineschema's, verschillende algoritmes voor dosisaanpassing van insuline en individuele aanpassing van de dosis insuline volgens het HbA1c en de glucosemetingen door de patiënt. Door de keuze van HbA1c als primaire uitkomstmaat had het open labelprotocol waarschijnlijk weinig invloed op de resultaten. De auteurs motiveren niet waarom ze verkozen om alleen insuline-analogen (van dezelfde firma) te gebruiken. NPH-insuline is immers nog steeds de eerste keuze insulinebehandeling bij type 2-diabetes. We verwachten echter niet dat de farmaceutische industrie of andere instanties in de toekomst nog studies zullen financieren die klassieke humane insuline vergelijken met insuline-analogen.

Resultaten in perspectief

Bij deze studiepopulatie met type 2-diabetes en onvoldoende glykemiecontrole (HbA1c rond de 8,5% bij de start) leidde het gebruik van één soort insuline na één jaar tot een kleine, maar klinisch relevante daling van HbA1c van 0,8 tot 1,4%. Slechts een minderheid (8 tot 24%) bereikte een HbA1c $\leq 6,5\%$ ¹. Gedurende de twee daaropvolgende jaren werd bij 68 tot 82% van de patiënten een tweede insuline toegevoegd. Door het toevoegen van een tweede insuline verdwenen geleidelijk de therapeutische verschillen tussen het oorspronkelijke basale en prandiale insulineschema, wat de interpretatie van de resultaten na drie jaar uiteraard bemoeilijkt. Wel is duidelijk dat er na drie jaar geen verschil meer was in HbA1c tussen de behandelingschema's. Hoewel de daling van HbA1c ten opzichte van de startwaarde verbeterde (1,2 tot 1,4%), bereikte meer dan de helft van de patiënten na drie jaar behandeling de streefwaarde van HbA1c $\leq 6,5\%$ niet. Dat toont aan dat het zeer moeilijk is om een HbA1c $\leq 6,5\%$ te bereiken. Bovendien was er na drie jaar geen verschil in mortaliteit tussen de drie groepen, niettegenstaande er in de bifasische groep significant minder patiënten een HbA1c $\leq 6,5\%$ bereikten dan in de twee andere groepen. Deze resultaten komen overeen met de bevindingen van recente studies bij oudere patiënten met reeds lang bestaande gecompliceerde type 2-diabetes (ACCORD, VADT). In deze studies werd zelfs aangetoond dat het hardnekkige nastreven van lage HbA1c-streefwaarden (zoals in deze studie) de mortaliteit doet stijgen².

De drie opstartschema's verschilden onderling vooral op het vlak van incidentie van hypoglykemie en van gewichtstoename. In vergelijking met de basale insulinegroep was de incidentie van hypoglykemie bijna tweemaal hoger in de bifasische groep en meer dan driemaal hoger in de prandiale groep. Gewichtstoename was merkkelijk lager met een basaal insulineschema. Op basis van deze verschillen besluiten de auteurs dat starten met een basaal insulineschema, met uitbreiding naar een combinatie van prandiale en basale insulines de voorkeur geniet. Merken we hierbij wel op dat in de bifasische groep de insulinedagdosissen significant lager was dan in de andere groepen. Een beter optitreeschema zou dus hypothetisch kunnen leiden tot een betere HbA1c in deze groep. Meer insuline zou dan echter op zijn beurt opnieuw kunnen leiden tot nog meer risico van hypoglykemie en nog meer gewichtstoename. Een recente meta-analyse over het gebruik van verschillende insuline-opstartschema's bij patiënten met type 2-diabetes kon slechts een beperkt aantal studies (waaronder deze) met een beperkt aantal patiënten includeren³. De resultaten voor HbA1c waren beter met een prandiaal en bifasisch schema dan met een basaal schema. Dat ging echter gepaard met een hogere insulinedagdosissen in de prandiale en de bifasische groep, zonder significant verschil in incidentie van hypoglykemie maar wel met meer gewichtstoename in de prandiale groep dan in de basale groep.

Voor de praktijk

De keuze voor een bepaald insulineschema zal afhangen van het risico van complicaties. Een basaal insulineschema vermindert het risico van ernstige hypoglykemie en leidt tot minder gewichtstoename. Ondanks het feit dat deze studie is uitgevoerd met insuline-analogen, ondersteunen de resultaten toch de huidige richtlijnen voor het opstarten van insuline bij slecht gecontroleerde type 2-diabetici. De huidige richtlijnen bevelen (grotendeels gesteund op expertopinion) namelijk aan om bij onvoldoende glykemiecontrole vóór het slapengaan een lage dosis (10 I.E.) NPH-insuline toe te voegen aan een behandeling met orale antidiabetica⁴⁻⁶. Voegen we hierbij aan toe dat behandeling van de cardiovasculaire risicofactoren bij deze patiënten primordiaal blijft.

● Besluit Minerva

Deze studie toont aan dat bij patiënten met suboptimaal gecontroleerde diabetes mellitus type 2, het toevoegen van insuline-analogen aan metformine en hypoglykemiërende sulfamiden een significante daling van HbA1c veroorzaakt. De daling van HbA1c hangt niet af van het gebruikte insulineschema. Een basaal insulineschema gaat gepaard met minder hypoglykemiën en minder gewichtstoename.



Productnamen

- bifasisch insuline aspart: Novo Mix® 30, 50 en 70
- prandiaal insuline aspart: Novorapid®
- basaal insuline detemir: Levemir®