

Patiënten met onvoldoende gecontroleerde type 2-diabetes: starten met een bifasisch of met een langwerkend insuline-analoog?

Achtergrond

De huidige richtlijnen over type 2-diabetes bevelen aan om te starten met één injectie van een intermediair werkend humaan insuline vóór het slapengaan wanneer orale antidiabetica de glykemie onvoldoende onder controle houden^{1,2}. Langwerkende insuline-analogen (insuline glargine en insuline detemir) werken langer dan intermediair werkende humane insulines waardoor ze de kans op nachtelijke hypoglykemie verkleinen³⁻⁵. Als alternatief zouden bifasische insuline-analogen zoals insuline aspart 30 E + insuline aspart protamine 70 E (BIAsp 30) met een prandiale en basale component gebruikt kunnen worden.

Samenvatting

Duiding

Frank Nobels, Dienst Endocrinologie-Diabetologie, Onze-Lieve-Vrouwenziekenhuis Aalst; Tom Poelman, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent

Referentie

Rys P, Wojciechowski P, Siejka S, et al. A comparison of biphasic insulin aspart and insulin glargine administered with oral antidiabetic drugs in type 2 diabetes mellitus – a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2014;68:304-13.

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, EMBASE, CENTRAL
- registers van klinische studies en meetingabstracts van de European Association for the Study of Diabetes (EASD) en de American Diabetes Association (ADA)
- referentielijsten van gevonden studies
- tot maart 2013.

Geselecteerde studies

- 5 RCT's die bij patiënten met type 2-diabetes onder behandeling met één of meerdere orale antidiabetica (metformine, glicemipiride, glitazonen, incretinemimetica; mocht tussen beide studiegroepen verschillend zijn) het effect van één of twee injecties insuline aspart 30 E + insuline aspart protamine 70 E (BIAsp 30) vergeleken met één injectie insuline glargine (IClar); gemiddelde follow-up van 24 tot 28 weken
- exclusie van studies die BIAsp 30 vergeleken met IClar bij patiënten die reeds prandiale insuline gebruikten.

Bestudeerde populatie

- 1 758 patiënten (233 tot 521 per studie) met een gemiddelde leeftijd tussen 51,9 en 61,5 jaar; waarvan 41 tot 59% mannen; met type 2-diabetes en een gemiddelde HbA1c vóór randomisatie tussen 8,2 en 9,7%.

Uitkomstmeting

- **gewogen gemiddeld verschil (WMD)** met 95% BI tussen de BIAsp- en de IClar-groep in verandering ten opzichte van de beginwaarde van HbA1c, nuchtere glykemie en postprandiale glykemie
- odds ratio (OR) met 95% BI tussen beide groepen in incidentie van hypoglykemie, ongewenste effecten en studie-uitval
- WMD met 95% BI tussen beide groepen in gewichtstoename.

Resultaten

- HbA1c was 0,21% (95% BI van -0,35 tot -0,08) meer gedaald met BIAsp30 dan met IClar (N=5 studies; I²=54%); twee injecties BIAsp 30 deden HbA1c meer dalen dan één injectie BIAsp 30

Klinische vraag

Wat is het effect van één of twee injecties bifasisch insuline aspart in vergelijking met één injectie insuline glargine bij patiënten met type 2-diabetes waarvan de HbA1c onvoldoende onder controle is met orale antidiabetica?

(p=0,006); geen statistisch significant verschil in daling van nuchtere glykemie (N=3; I²=85%); 14,70 mg/dl (95% BI van -20,09 tot -9,31) minder postprandiale glykemiestijging met BIAsp30 dan met IClar (N=3; I²=0%)

- geen statistisch significant verschil in incidentie van ernstige hypoglykemie (N=4) tussen BIAsp 30 en IClar; tegenstrijdige resultaten voor het verschil in incidentie van hypoglykemie (N=2) en nachtelijke hypoglykemie (N=2)
- meer gewichtstoename met twee injecties BIAsp30 versus IClar wanneer beide studiegroepen metformine als oraal antidiabeticum kregen (N=2) (WMD 1,78 met 95% BI van 1,04 tot 2,52); geen gewichtstoename met één injectie BIAsp 30 versus IClar (N=1)
- meer ongewenste effecten met BIAsp 30 versus IClar (N=3) (OR 1,32 met 95% BI van 1,02 tot 1,71), geen verschil in ernstige ongewenste effecten (N=2), noch in studie-uitval (N=4).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat BIAsp 30 toegevoegd aan orale antidiabetica bij patiënten met type 2-diabetes leidt tot een betere controle van de glykemie in vergelijking met IClar. BIAsp 30 gaat gepaard met lichtjes meer gewichtstoename maar niet met meer risico van ernstige hypoglykemieën.

Financiering van de studie de studie is uitgevoerd door HTA Consulting Polen, dat hiervoor fondsen kreeg van Novo Nordisk Poland.

Belangenconflicten van de auteurs drie auteurs zijn werknemers van HTA Consulting en 2 van Novo Nordisk Polen; de overige auteur kreeg vergoedingen van Novo Nordisk voor lezingen en lidmaatschap van adviesraden.

Methodologische beschouwingen

De zoekstrategie en de in- en exclusiecriteria van deze systematische review zijn correct beschreven. Publicatiebias is echter niet opgespoord. Het is niet duidelijk of de uitkomstmaten van de systematische review en meta-analyse vooraf in het protocol zijn vastgelegd. Twee onderzoekers beoordeelden onafhankelijk van elkaar de methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies, zowel met de **Jadadscore** als met de criteria van de Cochrane Collaboration. Slechts 2 van de 5 studies haalden een Jadadscore van 3 op 5. De grootste studie met 30% van het totale aantal geïncludeerde patiënten is een open-label studie en alleen in abstractvorm gepubliceerd⁶. Door inclusie van studies met zowel één als twee injecties BIAsp 30 per dag en van studies met gebruik van verschillende orale antidiabetica in de BIAsp 30- en de IGlac-groep, is er een grote klinische heterogeniteit, die zich vertaalt in een hoge statistische heterogeniteit. Door respectievelijk te stratificeren en een sensitiviteitsanalyse uit te voeren trachtten de onderzoekers hiervoor te corrigeren.

Resultaten in perspectief

Tussen verschillende types van insuline-analogen en humane insulines is er geen verschil in glykemiecontrole aangetoond⁷. De vraag of er een verschil bestaat in glykemiecontrole tussen verschillende types van insuline-analogen onderling is momenteel dus klinisch weinig rele-

vant. Ten opzichte van één injectie met IGlac gaven één en twee injecties met BIAsp 30 een gemiddelde extra daling in HbA1c van respectievelijk 0,14% en 0,32%. Het klinische belang van een verschil in HbA1c-daling <0,4% is echter onduidelijk⁸. Bovendien was de gemiddelde follow-up van de geïncludeerde studies in deze systematische review beperkt tot een half jaar. Het verschil in effect en in ongewenste effecten tussen een bifasisch en een langwerkend insuline-analoog werd reeds eerder onderzocht in de Treat to Target in Type 2 Diabetes (4-T) studie⁹⁻¹¹. Deze 3 jaar lopende RCT randomiseerde 708 patiënten met type 2-diabetes en een HbA1c $\geq 7\%$ onder metformine en een sulfonyleureum, over 3 armen: één- of tweemaal daags basaal insuline detemir, tweemaal daags bifasisch insuline aspart en driemaal daags prandiaal insuline aspart. De auteurs vonden na 3 jaar geen verschil in HbA1c tussen de 3 groepen. Patiënten in de groep met basaal insuline detemir hadden wel vaker een tweede type insuline nodig om de streefwaarde van HbA1c $\leq 6,5\%$ te bereiken. In deze groep was er statistisch significant minder gewichtstoename en minder incidentie van hypoglykemie. De hier besproken systematische review die minder gevallen van hypoglykemie en minder gewichtstoename zag met IGlac versus twee injecties met BIAsp 30, bevestigt dit.

Referenties

1. Wens J, Sunaert P, Nobels F, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Diabetes Mellitus type 2. Berchem/Gent. WVVH/VDV, 2009.
2. Rutten GE, De Crauw WJ, Nijpels G, et al. NHC-Standaard Diabetes mellitus type 2 (derde herziening). Huisarts Wet 2013;56:512-25.
3. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2007, Issue 4.
4. Chevalier P. Type 2-diabetes bij ouderen: NPH insuline of insuline glargine? Minerva online 28/08/2012.
5. Lee P, Chang A, Blaum C, et al. Comparison of safety and efficacy of insulin glargine and neutral protamine hagedorn insulin in older adults with type 2 diabetes mellitus: results from a pooled analysis. J Am Geriatr Soc 2012;60:51-9.
6. Yang W, Jinnouchi H. BIAsp 30 once daily is well tolerated and non-inferior to insulin glargine once daily both in combination with metformin and glimepiride in Chinese and Japanese subjects with type 2 diabetes. Diabetes 2012; 61 (Suppl.1):A622.
7. Gorter KJ, de Laar FA, Janssen PC, et al. Diabetes: glycaemic control in type 2 (drug treatments). Clinical Evidence 2012;10:609.
8. Van de Castele M. Snelwerkende insulineanalogen bij diabetes. Minerva 2007;6(2):24-5.
9. Van Crombrugge P. Met welk insulineschema starten bij type 2-diabetes? Minerva 2008;7(5):72-3.
10. Van Crombrugge P. Met welk insulineschema starten bij type 2-diabetes? Een vervolg... Minerva 2010;9(4):38-9.
11. 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.

Merknamen

- insuline aspart 30 E + insuline aspart protamine 70 E (BIAsp 30)= NovoMix 30®
- insuline glargine=Lantus®
- insuline detemir= Levemir®

Besluit van Minerva

Deze systematische review van heterogene studies toont aan dat BIAsp30 in vergelijking met IGlac op korte termijn resulteert in een statistisch significante maar klinisch weinig relevante verbetering van HbA1c bij patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende onder controle zijn met orale antidiabetica. Deze studie zegt niets over de plaats van insuline-analogen ten opzichte van humane insulines.

Voor de praktijk

De huidige richtlijnen raden aan om bij type 2-diabetes te starten met NPH-insuline tussen het avondeten en bedtijd wanneer de (nuchtere) glykemie onvoldoende onder controle is met orale antidiabetica^{1,2}. Bij nachtelijke hypoglykemieën kan NPH-insuline worden vervangen door een langwerkende insuline-analoog². Deze volgorde in behandeling vertaalt zich grotendeels in de huidige terugbetalingsmodaliteiten van het RIZIV voor langwerkende insuline-analogen. Het schema met één injectie basale insuline kan gemakkelijk worden opgestart in de eerste lijn: het bouwt voort op de bestaande therapie met orale antidiabetica, het optitreeschema is eenvoudig en de patiënt hoeft slechts eenmaal los van de maaltijd te spuiten. Bij onvoldoende effect van een avondlijke dosis langwerkende insuline kan men overstappen op een combinatiepreparaat met een snel- en een intermediair werkend humaan insuline vóór het ontbijt en vóór het avondmaal of kan men snelwerkende humane insulines voor één of meerdere maaltijden toevoegen². De meerwaarde van een combinatiepreparaat met een ultrasnelwerkende insuline-analoog boven een combinatiepreparaat met een snel- en een intermediair werkend humaan insuline is niet aangetoond⁷. Bij gebruik van een mengsel met een prandiale component moet de patiënt onmiddellijk na de injectie eten. Als de tijd tussen de injectie en de maaltijd te lang wordt (wanneer bijvoorbeeld wordt ingespoten door een thuisverpleegkundige) kan dit leiden tot hypoglykemie. Bovendien is het afstellen van de dagelijkse dosis moeilijker dan met een basaal insuline omdat men rekening moet houden met het werkingsprofiel van 4 componenten (snelwerkende en traagwerkende component van de ochtend- en de avondspuit).