



# Gestructureerd diabetesprogramma met voorschrift van insuline glargine door de apotheker: is het gunstige effect van insuline na 6 maanden nog merkbaar na 1 jaar?

### Referentie

Al Hamarneh YN, Sauriol L, Tsuyuki RT. After the diabetes care trial ends, now what? A 1-year follow-up of the RxING study. *BMJ Open* 2015;5:e008152.

### Duiding

Michel Vanhaeverbeek, Groupe d'épistémologie appliquée et clinique rationnelle des Hôpitaux publics du Pays de Charleroi (Gerhpac) et Service de Médecine Interne - CHU de Charleroi - ULB

Minerva publiceerde enkele jaren geleden 2 besprekingen over het toevoegen van basale insulineanalogen bij patiënten met suboptimaal gecontroleerde type 2-diabetes onder orale antidiabetica (1-4). In 2010 besloten we dat bij patiënten met suboptimaal gecontroleerde type 2-diabetes, het toevoegen van insulineanalogen aan metformine en aan hypoglykemiërende sulfamiden een significante daling van HbA1c veroorzaakt, onafgezien van het gebruikte insulineschema en dat een basaal insulineschema gepaard gaat met minder hypoglykemieën en minder gewichtstoename (5,6).

De hier besproken studie (7) is een follow-up na 1 jaar van de Canadese RxING-studie (8). Om het belang en de beperkingen van de hier besproken opvolgstudie goed te begrijpen vatten we even kort de oorspronkelijke studie samen. De RxING-studie was opgezet als een **pragmatisch** (9), niet-gerandomiseerd onderzoek zonder vergelijkingsgroep. Een aantal apotheken in de streek van Alberta (Canada) rekruteerde patiënten met type 2-diabetes sinds minstens 6 maanden en met een HbA1c tussen 7,5 en 11% ondanks behandeling met orale antidiabetica. Patiënten die bereid waren om zichzelf insuline toe te dienen, kwamen in aanmerking. Als exclusie hanteerden de auteurs de klassieke criteria. 100 patiënten startten de studie (gemiddelde leeftijd 64 jaar (SD 10,4), 58% mannen). De HbA1c werd gemeten in de apotheek. De patiënten dienden zichzelf 10 eenheden insuline glargine toe bij het slapengaan, met titratie van de dosis in functie van de nuchtere glykemie. De apotheker volgde de patiënten systematisch op gedurende 6 maanden (7 tijdstippen). Tijdens deze 6 maanden werd bij veel patiënten de hypoglykemiërende medicatie gewijzigd of stopgezet op initiatief van de apotheker die de behandelende arts daarvan op de hoogte bracht. Na 6 maanden was de HbA1c statistisch significant gedaald van 9,1% naar 7,3%, dus een gemiddelde daling van 1,8% (95% BI van 1,4 tot 2,0% en  $p < 0,001$ ). Na 6 maanden had het toevoegen van insuline door de apotheker een gunstig effect op de HbA1c.

In de opvolgstudie gaan de auteurs na of het effect van deze interventie door de apotheker 12 maanden na het beëindigen van de studie nog steeds merkbaar is (7). Van de oorspronkelijke cohorte van 100 patiënten kon men 18 maanden na de start met insuline de gegevens van 83 patiënten opnemen in de analyse. 73 patiënten dienden zichzelf nog steeds insuline glargine toe (gemiddeld 37,4 eenheden, maar met een  $SD=30,8$ , dus een aanzienlijke spreiding). De HbA1c was statistisch significant gestegen van 7,3% op het einde van de interventie naar 8,1% na 18 maanden, een stijging van gemiddeld 0,8% ( $p < 0,001$ ). De statistische analyse is voor discussie vatbaar, omdat de auteurs niet corrigeerden voor de kans op een **type-I-fout** ( $\alpha$ ). Hier hadden ze een variantieanalyse moeten toepassen (ANOVA).

Bovendien wilden de auteurs bij deze patiënten ook het risico van cardiovasculaire gebeurtenissen voor de volgende 10 jaar evalueren. Het globale cardiovasculaire risico voor de volgende 10 jaar was gestegen van 26,7% (SD 14,5) op het einde van de interventie naar 30,75% (SD 15,5) na 18 maanden. Over de evolutie van het lichaamsgewicht, de frequentie van hypoglykemieën of de toedieningswijze van insuline (klassieke subcutane injectie of pen) zijn er geen gegevens beschikbaar. De auteurs besluiten dat het positieve effect op de HbA1c vastgesteld na de interventie op 6 maanden, na 18 maanden gedaald was en dat deze daling van het effect veronderstelt dat een systematische opvolging door de apotheker nodig blijft voor deze patiënten.

Dit onderzoek lijkt geen nieuwe elementen aan te brengen voor de behandeling van patiënten met type 2-diabetes. Hierbij enkele kritische opmerkingen:

- insuline glargine is geschikt indien men de HbA1c wil doen dalen. Idealiter gaat de voorkeur naar een molecule met lange gebruikservaring en met weinig ongewenste effecten. Insuline glargine beantwoordt niet optimaal aan deze criteria want de gebruikservaring is geringer (10). Toch verbetert insuline glargine de gemiddelde hypoglykemie bij patiënten met type 2-diabetes, zelfs op lange termijn (11).
- het is zeer moeilijk om voor de behandeling van chronische aandoeningen zoals type 2-diabetes, naast punctuele interventies, zorgmodellen te vinden waarvan de resultaten gehandhaafd blijven op lange termijn. Davy et al. publiceerden in 2015 een uitstekende systematische review over de factoren die de implementatie van chronische zorgmodellen beïnvloeden (12). Volgens deze review lijkt het belangrijk om rekening te houden met structurele en menselijke factoren, met de kwaliteit van de communicatie van de informatie, met de aanvaardbaarheid van de interventie zowel voor de patiënt als voor de zorgverlener en met de training van zorgverleners in het omgaan met praktische veranderingen bij de opvolging van chronisch zieke patiënten.
- in de eerste lijn is er in deze programma's ook een rol weggelegd voor de apotheker (13). In de hier besproken studie zijn de apothekers CDE (Certified Diabetes Educators). Dit zijn apothekers met een praktische opleiding van 800 uren gedurende 3 jaar en met een 5-jaarlijks examen om het certificaat te hernieuwen (14). Er komt dus in dit project heel wat bij kijken voor de apotheker. In de besproken publicatie is de taakverdeling tussen de huisarts en de apotheker niet zeer duidelijk.
- een zeer belangrijke opmerking is het uitgangspunt in deze opvolgstudie dat een gemiddelde verbetering van de glykemie op basis van de HbA1c (intermediaire uitkomstmaat) het cardiovasculaire risico kan beïnvloeden. De auteurs berekenden dit risico voor de volgende 10 jaar aan de hand van de *UK Prospective Diabetes Study (UKPS) calculator*. Het zijn echter de vermindering van de globale mortaliteit en de vermindering van microangiopathie die belangrijk zijn voor de patiënt en voor de zorgverlener. Dit is momenteel in geen enkele studie aangetoond, behalve voor metformine (15), en de werkelijke winst op het vlak van microangiopathie is gering (16). We moeten alles bekijken in het ruimere perspectief van preventie van cardiovasculaire aandoeningen (17,18): grote preventieprogramma's zijn misschien effectiever en goedkoper dan een ongebreideld gebruik van nieuwe geneesmiddelen. De werkzaamheid van deze programma's moet bovendien aangetoond worden op lange termijn en op harde, klinische eindpunten en deze programma's moeten toegankelijk zijn voor alle betrokken patiënten.

De auteurs van de hier besproken studie verklaren geen belangenconflicten te hebben. Eén auteur is manager bij Sanofi-Canada.

## Besluit

Deze studie met ernstige methodologische beperkingen brengt geen nieuwe elementen aan om de indicatie of het gangbaar voorschrijven van insuline glargine te versterken en helpt ons evenmin in de discussie om de apotheker beter te betrekken in deze zorgcontext. Voor de aanpak van chronische aandoeningen, zoals type 2-diabetes, blijft het zeer moeilijk om, naast punctuele interventies, zorgmodellen te vinden met een werkelijk klinisch voordeel op harde eindpunten voor de patiënt.

## Referenties

1. Van Crombrugge P. Met welk insulineschema starten bij type 2-diabetes? *Minerva* 2008;7(5):72-3.
2. 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.
3. Nobels F, Poelman T. Patiënten met onvoldoende gecontroleerde type 2-diabetes: starten met een bifasisch insuline-analoog of een langwerkend insuline-analoog? *Minerva* 2014;13(10): 125-6.
4. 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.
5. Van Crombrugge P. Met welk insulineschema starten bij type 2-diabetes? Een vervolg... *Minerva* 2010(9);4:38-9.
6. 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.

7. Al Hamarneh YN, Sauriol L, Tsuyuki RT. After the diabetes care trial ends, now what? A 1-year follow-up of the RxING study. *BMJ Open* 2015;5:e008152.
8. Al Hamarneh YN, Charrois T, Lewanczuk R, Tsuyuki RT. Pharmacist intervention for glycaemic control in the community (the RxING study). *BMJ Open* 2013;3:e003154.
9. Michiels B. Wat is er zo speciaal aan pragmatische klinische studies? *Minerva* 2014;13(10):129.
10. Prescrire Rédaction. Traitement hypoglycémiant du diabète de type 2 (2<sup>ème</sup> partie). Choisir un hypoglycémiant après la metformine : dans l'incertitude, et selon les effets indésirables. *Rev Prescrire* 2014;34(274):915-23.
11. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al; ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367:319-28.
12. Davy C, Bleasel J, Liu H, et al. Factors influencing the implementation of chronic care models: a systematic literature review. *BMC Fam Pract* 2015;16:102.
13. McAdam-Marx C, Dahal A, Jennings B, et al. The effect of a diabetes collaborative care management program on clinical and economic outcomes in patients with type 2 diabetes. *J Manag Care Spec Pharm* 2015;21:452-68.
14. The Canadian Diabetes Educator Certification Board (CDECB). URL: <http://www.cdec.ca/>. (Website geraadpleegd: 28/04/2016.)
15. Prescrire Rédaction. Diabète de type 2 et metformine. Premier choix en monothérapie : preuves d'efficacité fragile mais effets indésirables acceptables. *Rev Prescrire* 2014;34:519-23.
16. Gilbert RE, Mann JF, Hanefeld M, et al; ORIGIN trial investigators. Basal insulin glargine and microvascular outcomes in dysglycaemic individuals: results of the Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention (ORIGIN) trial. *Diabetologia* 2014;57:1325-31
17. Kraushaar LE, Krämer A. Are we losing the battle against cardiometabolic disease? The case for a paradigm shift in primary prevention. *BMC Public Health* 2009;9:64.
18. Nieuwlaat R, Schwalm JD, Khatib R, Yusuf S. Why are we failing to implement effective therapies in cardiovascular disease? *Eur Heart J* 2013;34:1262-9.