

Folia Pharmacotherapeutica juli 2019

## Insuline-analogen versus humane insulines bij type 2-diabetes

De laatste jaren worden meer en meer insuline-analogen (ultrasnelwerkend of langwerkend) voorgeschreven in plaats van humane insulines (snelwerkend of met intermediaire werkingsduur). Insuline glargine, een langwerkende analoog, en insuline aspart, een ultrasnelwerkende analoog, hebben respectievelijk de 12<sup>de</sup> en 22<sup>ste</sup> plaats in de top 25 van de RIZIV-uitgaven in 2017 voor de geneesmiddelen in de ambulante sector<sup>1</sup>, terwijl er geen humane insulines in deze top 25 opgenomen zijn.

### Langwerkende insuline-analogen versus humane insulines met intermediaire werkingsduur

Langwerkende insuline-analogen (insuline detemir en insuline glargine) werden ontwikkeld om een stabiel effect te bekomen. De resorptie van de humane insulines (insuline-isofaan, met intermediaire werkingsduur) vertoont immers een belangrijke intra-individuele variabiliteit.

De *Cochrane Collaboration* publiceerde een meta-analyse waarin de langwerkende insuline-analogen vergeleken werden met het humane insuline-isofaan (intermediaire werkingsduur) bij type 2-diabetes<sup>2</sup>. Globaal gezien werd de kwaliteit van de beschikbare evidentie door de auteurs als te laag beschouwd om formele conclusies te trekken, vooral omdat de meeste geïnccludeerde studies niet dubbelblind uitgevoerd werden en wegens inconsistenties in de gerapporteerde events (vooral wat betreft de rapportering van hypoglykemie). De glykemiecontrole was vergelijkbaar, ongeacht het type insuline (analoog of humaan) en alle insulines veroorzaakten een gewichtstoename en hypoglykemie. De auteurs van de meta-analyse besluiten dat, indien er een voordeel is van de langwerkende insuline-analogen, dit in ieder geval beperkt is, en dat het gaat om een geringer risico van hypoglykemie, maar alleen 's nachts. **Update februari 2022:** er is een update beschikbaar van deze meta-analyse: zie Folia maart 2022 voor meer informatie; deze update verandert niets aan onze conclusies met betrekking tot de langwerkende insuline-analogen.



- *Cochrane Review* uit 2007, met een laatste update in 2009, waarin de langwerkende insuline-analogen vergeleken werden met humane insuline bij type 2-diabetes. De auteurs benadrukten de in het algemeen lage kwaliteit van de beschikbare studies. Hun conclusie was dat er een mogelijk maar beperkt klinisch voordeel is van langwerkende insulineanalogen. Er is geen verschil wat betreft het risico van ernstige hypoglykemie, maar wel wat betreft het risico van symptomatische nachtelijke hypoglykemie, dat hoger is met de humane insulines.

- In de meeste studies die de laatste jaren zijn gepubliceerd, worden insuline-analogen onderling vergeleken. Het humane insuline-isofaan is zelden het vergelijkend geneesmiddel.

In de klinische praktijk lijken de eigenschappen van de langwerkende insuline-analogen evenwel een voordeel te bieden ten opzichte van het humane insuline-isofaan. De preparaten met insuline-isofaan hebben, in tegenstelling tot de langwerkende insuline-analogen, het nadeel dat ze goed moeten gehomogeniseerd worden alvorens toe te dienen (de pen minstens 20 maal traag op en neer zwenken alvorens te injecteren); wanneer niet voldoende werd gehomogeniseerd, is er een risico van foute dosering en meer risico van bijvoorbeeld nachtelijke hypoglykemie. Nachtelijke hypoglykemie kan het vertrouwen van de patiënt in de behandeling negatief beïnvloeden, wat kan leiden tot therapeutische inertie met minder goede glykemiecontrole tot gevolg.

Twee Amerikaanse retrospectieve epidemiologische studies, uitgevoerd bij patiënten met type 2-diabetes, geven wat bijkomende informatie. Wel dient eraan herinnerd te worden dat de bewijskracht van dit type studies laag is door het risico van bias en *confounding factors*. Daarenboven is in het algemeen de glykemiecontrole bij Belgische type 2-diabetespatiënten behandeld met insuline beter dan bij de patiënten ingesloten in deze studies.<sup>6</sup>

- De eerste studie<sup>3</sup> toont geen verschil tussen de langwerkende insuline-analogen en het humane

insuline-isofaan (intermediaire werkingsduur) in het aantal opnames op een spoedgevallendienst wegens hypoglykemie. De glykemiecontrole met de insuline-analogen was statistisch gezien wel iets beter, maar het verschil was klinisch niet relevant (gemiddeld verschil in HbA1c van 0,22%).

- De tweede studie<sup>4</sup> evalueerde de impact van een switch van een langwerkende insuline-analoog naar humane insuline-isofaan (intermediaire werkingsduur). De glykemiecontrole werd iets minder goed, maar het verschil was ook hier klinisch niet relevant (verschil in HbA1c van 0,14%), en er waren niet meer ernstige hypo- of hyperglykemische events.



- In de eerste studie<sup>3</sup> bedroeg het gemiddelde HbA1c-gehalte op het ogenblik van inclusie 9,4% (SD 2).

- In de tweede studie<sup>4</sup> bedroeg het gemiddelde HbA1c-gehalte op het ogenblik van inclusie 8,5% (95%BI van 8,4 tot 8,52). Kenmerken van de kandidaten die door de auteurs als ideaal werden beschouwd voor de switch waren de volgende: meer dan 2 injecties/dag of behandeling met zowel basale als prandiale insuline, meer dan 50 eenheden per dag, antecedenten van therapie-ontrouw, geen antecedenten van heroptredende hypoglykemie. Het switch-protocol was als volgt : stopzetting van de secretagogen (hypoglykemiërende sulfamiden of gliniden); startdosis = 80% van de dosis van het insuline-analoog; bij gemengde insulines wordt 2/3 van de dosis toegediend vóór het ontbijt en het resterende deel vóór de hoofdmaaltijd; verdere aanpassing van de dosis volgens glykemie-zelfcontrole.

- De patiënten ingesloten in de twee hier besproken studies verschillen duidelijk van de Belgische type 2-diabetespatiënten behandeld met insuline. Volgens het rapport van 2014 van het *Initiatief voor Kwaliteitsbevordering en Epidemiologie bij Diabetes* (IKED) van het Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid<sup>6</sup> bedraagt bij type 2-diabetespatiënten die in het kader van de conventie behandeld worden met minstens 2 insuline-injecties per dag, het HbA1c-gehalte 7,3% (mediaanwaarde; 6,7 – 8,1).

## Ultrasnelwerkende insuline-analogen versus humane snelwerkende insulines

Ultrasnelwerkende insuline-analogen (insuline glulisine, insuline aspart en insuline lispro) worden sneller geresorbeerd, met hogere piekplasmaconcentraties dan humane snelwerkende insulines. Ze benaderen zo meer het fysiologische insulineprofiel in antwoord op een maaltijd. Door deze eigenschappen werd gehoopt op een betere glykemiecontrole, een geringer risico van hypoglykemie en een globaal voordeel op de levenskwaliteit van insulinedependente patiënten.<sup>5</sup> In de praktijk lijkt dit, in het bijzonder bij type 2-diabetes, niet duidelijk tot uiting te komen.

De *Cochrane Collaboration* publiceerde een meta-analyse die ultrasnelwerkende insuline-analogen vergeleek met humane snelwerkende insulines bij type 2-diabetes<sup>5</sup>. De kwaliteit van de beschikbare evidentie werd globaal gezien door de auteurs als te laag beschouwd om formele conclusies te trekken, dit om dezelfde redenen als beschreven in de *Cochrane Review* waarin langwerkende insuline-analogen werden geëvalueerd (zie hoger). De glykemiecontrole was vergelijkbaar, ongeacht het type insuline (analoog of humaan) en alle insulines veroorzaakten gewichtstoename en hypoglykemie, zonder aantoonbaar verschil.



- *Cochrane Review*, gepubliceerd in 2018<sup>2</sup>, die ultrasnelwerkende insuline-analogen vergelijkt met humane insulines bij type 2-diabetes. Er kan niet geconcludeerd worden dat ultrasnelwerkende analogen een voordeel bieden ten opzichte van de humane insulines, zowel wat betreft de glykemiecontrole als het risico van hypoglykemie.

## Besluit

Insuline-analogen (zowel ultrasnelwerkende als langwerkende) worden meer en meer voorgeschreven in plaats van humane insulines, ondanks een gelijkaardige risico-batenverhouding in de klinische studies en een hogere kostprijs van de insuline-analogen. In de klinische praktijk lijken de langwerkende insuline-analogen een aantal voordelen te bieden ten opzichte van het humane insuline-isofaan (in termen van gebruiksgemak en risico van therapeutische inertie). Bij type 2-diabetes bieden de

ultrasnelwerkende insuline-analogen geen voordeel ten opzichte van de humane snelwerkende insulines.

Het BCFI is van mening dat het nuttig zou zijn om te beschikken over meer klinische studies van goede kwaliteit waarin insuline-analogen worden vergeleken met humane insulines. Dit zou toelaten om met een grotere precisie de categorieën van diabetespatiënten te definiëren die het meeste baat kunnen hebben van de insuline-analogen, die duurder zijn dan de humane insulines.

## Specifieke bronnen

- 1 Infospot - De TOP 25 van de werkzame bestanddelen in de uitgaven in de ambulante sector van de verzekering voor geneeskundige verzorging in 2017. Infospot juli-augustus-september 2018. Via <https://www.riziv.fgov.be/nl/publicaties/Paginas/infospot-top-25-2017.aspx>
- 2 Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzner TW, Plank J, Kaiser T, Pieber TR, Siebenhofer A. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 2. Art. No.: CD005613. DOI: 10.1002/14651858.CD005613.pub3. Update van deze meta-analyse : Semlitsch T, Engler J, Siebenhofer A, Jeitler K, Berghold A, Horvath K. (Ultra-)long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for adults with type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 11. Art. No.: CD005613. DOI: 10.1002/14651858.CD005613.pub4
- 3 Lipska KJ, Parker MM, Moffet HH, et al. Association of Initiation of Basal Insulin Analogs vs Neutral Protamine Hagedorn Insulin With Hypoglycemia-Related Emergency Department Visits or Hospital Admissions and With Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes. JAMA 2018; 320(1):53-62. doi: 10.1001/jama.2018.7993.
- 4 Luo J, Khan NF, Manetti T, et al. Implementation of a Health Plan Program for Switching From Analogue to Human Insulin and Glycemic Control Among Medicare Beneficiaries With Type 2 Diabetes. JAMA. 2019 Jan 29;321(4):374-384. doi: 10.1001/jama.2018.21364
- 5 Fullerton B, Siebenhofer A, Jeitler K, Horvath K, Semlitsch T, Berghold A, Gerlach FM. Short-acting insulin analogues versus regular human insulin for adult, non-pregnant persons with type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 12. Art. No.: CD013228. DOI: 10.1002/14651858.CD013228.
- 6 Lavens A, Chao S, Buyschaert M, Krzentowski G, Mathieu C, Nobels F, Vandemeulebroucke E, Verhaegen A, Doggen K, Van Casteren V. Initiatief voor Kwaliteitsbevordering en Epidemiologie bij Diabetes – IKED. Operationele Directie Volksgezondheid en surveillance, 2016, Brussel. Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid. Via [https://www.sciensano.be/sites/www.wiv-isp.be/files/ipqed\\_report\\_2014\\_nl\\_final\\_electronique.pdf](https://www.sciensano.be/sites/www.wiv-isp.be/files/ipqed_report_2014_nl_final_electronique.pdf)

### Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

### Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en  
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

### Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.