

Consensusvergadering

29 mei 2008

Juryrapport
Volledige (lange) tekst

Het doelmatig gebruik van insulines, als monotherapie of als combinatietherapie met orale antidiabetica, bij de behandeling van diabetes

Promotor

Mevrouw L. ONKELINX, Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid

en

Het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen (CEG)

Voorzitter: M. VERMEYLEN

Vice-voorzitter: G. VERPOOTEN

Secretaris: H. BEYERS

Leden: M. BAUVAL, G. BEUKEN, J. BOCKAERT, S. BOULANGER, A. BOURDA, M. BOUTSEN, D. BROECKX, P. CHEVALIER, M.-H. CORNELY, J. CREPLET, Ch. de GALOCSY, J. DE HOON, M. DE ROECK, Ph. EHLINGER, J. GERARD, F. JACOBS, P. LACOR, A. LECROART, E. MACKEN, H. PROESMANS, F. PROFILI, G. PUTZEYS, J.-Y. REGINSTER, G. SCHRAEPEN, W. SCHROOYEN, N. SCHUHMANN, C. SMETS, F. SUMKAY, R. VANDER STICHELE, O. VAN DE VLOED, P. VAN DURME, P. VAN HOORDE, B. VAN ROMPAEY, J. VOISEY, D. ZAMUROVIC.

Organisatiecomité:

Voorzitter: P. CHEVALIER

Secretaris: H. BEYERS (RIZIV)

Deskundigen: B. JANDRAIN, F. NOBELS

Vertegenwoordigers Bibliografiegroep: D. BOUDRY, K. D'HOLLANDER, M. VAN DRIEL

Vertegenwoordiger Jury: I. LEUNCKENS, B. RENNEBOOG

Leden CEG: H. PROESMANS, F. SUMKAY, G. VERPOOTEN en J. VOISEY

RIZIV: A. DE SWAEF

Bibliografiegroep:

Project Farmaka

Praktische voorbereiding

H. BEYERS en D. VAN DEN BERGH, Beheerseenheid voor de Farmaceutische Verstrekkingen, Dienst voor Geneeskundige Verzorging, RIZIV

Verantwoordelijke uitgever: J. DE COCK, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel

Consensusvergadering

29 mei 2008

Het doelmatig gebruik van insulines, als monotherapie of als combinatietherapie met orale antidiabetica, bij de behandeling van diabetes

Juryrapport Volledige (lange) tekst

**Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering
Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen**

Het systematisch onderzoek naar de beschikbare gegevens in de wetenschappelijke literatuur (uitgevoerd door Project Farmaka), de teksten van de deskundigen en eventuele bijkomende exemplaren van het juryrapport kunnen worden aangevraagd bij Herman Beyers, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel (fax 02/739 77 11, e-mail herrman.beyers@riziv.fgov.be). Het juryrapport kan ook worden geconsulteerd op de RIZIV-website (www.riziv.fgov.be: "Geneesmiddelen en andere..."—"Consensusvergaderingen": <http://www.riziv.fgov.be/drug/nl/statistics-scientific-information/consensus/index.htm>).

Samenstelling van de jury

Vertegenwoordigers artsen

Reinier Hueting (huisarts)
Ivan Leunckens (huisarts) Voorzitter
Elide Montesi (huisarts)
Benoît Renneboog (specialist) Vice-voorzitter
Emmanuel Samyn (huisarts)
Jos Tits (specialist)

Vertegenwoordigers verzekeringsinstellingen

Heidi Goethals
Els De Baerdemaeker

Vertegenwoordigers apothekers

Isabelle De Wulf
Chantal Leirs

Vertegenwoordigers paramedici

Ingrid Luyckx
Dominique Antoine

Vertegenwoordiger publiek

Stijn Deceukelier

Secretariaat tijdens de juryvergaderingen

Johan De Haes (RIZIV)
André De Swaef (RIZIV)

Inleiding

Op donderdag 29 mei 2008 organiseerde het RIZIV een consensusconferentie over het doelmatig gebruik van insulines, als monotherapie of als combinatietherapie met orale antidiabetica, bij de behandeling van diabetes.

Het behoort tot de taak van het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen (CEG) om twee keer per jaar een consensusvergadering te organiseren. Die vergaderingen beogen de evaluatie van de medische praktijk van medicamenteuze behandelingen in een specifiek domein, in vergelijking met andere mogelijke behandelingen, en het verschaffen van een synthese van de huidige bewijzen en adviezen van Belgische deskundigen op dat gebied. Deze negentiende consensusvergadering betreft: "Het doelmatig gebruik van insulines, als monotherapie of als combinatietherapie met orale antidiabetica, bij de behandeling van diabetes".

Insulines

Tijdens deze consensusvergadering worden de doelmatigheid, de veiligheid en de gebruiksvriendelijkheid van de verschillende schema's voor insulinebehandelingen in geval van type 1 diabetes en vooral type 2 diabetes, voor de patiënt en de zorgverleners, gepreciseerd. Voor type 2 diabetes wordt ook nagegaan hoe een insulinebehandeling in de therapeutische strategie kan worden ingepast. Tijdens deze consensusvergadering komt de behandeling van diabetes bij kinderen niet aan bod.

I. Definitie

De American Diabetes Association (ADA) stelt dat de diagnose diabetes kan gesteld worden met volgende criteria:

"Volgens het ADA is meten van nuchter plasmagluucose (FPG: fasting plasma glucose) de voorkeurmethode voor screening omdat het gemakkelijker is, minder duur, en minder invasief dan een orale glucose tolerantie test (OGTT)."

Tabel 1 – Criteria voor de diagnose van diabetes

1. Nuchtere plasmaglucozespiegel FPG ≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L). De definitie van 'nuchter' is geen voedselinname sinds minstens 8 uur.*

OF
2. Symptomen van hyperglykemie en een occasionele plasmagluucose ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L). De definitie van 'occasioneel' is: bepaald op een willekeurig moment van de dag zonder rekening te houden met het tijdstip van de laatste maaltijd. De klassieke symptomen van hyperglykemie omvatten polyurie (overvloedig plassen), polydipsie (uitgesproken dorst), en onverklaarbaar gewichtsverlies.

OF
3. Een plasmaglucozespiegel ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) na twee uur tijdens een OGTT. De test moet worden uitgevoerd zoals aangegeven door de Wereldgezondheidsorganisatie, namelijk door het drinken van 75 g glucose opgelost in water. *

* Wanneer niet ondubbelzinnig hyperglykemie wordt vastgesteld, moeten deze criteria worden bevestigd door een tweede bepaling op een verschillende dag.

Bron: Diabetes care 2008; 31, suppl.1.

Patiënten met een normale nuchtere plasmaglucosewaarde, maar bij wie toch sterke klinische vermoedens van diabetes type 2 blijven bestaan, moeten ook een OGTT ondergaan of doorverwezen worden naar een endocrinoloog voor verdere evaluatie.

Screening is vereist:

- bij personen van 18 tot 45 jaar:
 - als aan één van de volgende voorwaarden is voldaan:
 - voorgeschiedenis van zwangerschapsdiabetes,
 - voorgeschiedenis van hyperglykemie vastgesteld naar aanleiding van een interventie of ziekenhuisopname.
 - of als aan twee van volgende voorwaarden is voldaan:
 - voorgeschiedenis van een bevalling van een baby van meer dan 4,5 kg,
 - diabetes bij eerstegraadsverwanten,
 - BMI ≥ 25 kg/m²,
 - buikomtrek van >88 cm (vrouwen) of >102 cm (mannen),
 - behandeling voor hoge bloeddruk of chronische corticoïdenbehandeling.
- bij personen van 45 tot en met 64 jaar, als aan één enkele van bovenstaande voorwaarden is voldaan.
- bij personen vanaf 65 jaar, ongeacht of er bijkomende risicofactoren zijn.

Bron: Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid (WIV):

<http://www.iph.fgov.be/epidemie/epinl/crospln/consensusdiabete.pdf>

II. Epidemiologie

Alle cijfers tonen aan dat we regelrecht afstevnen op een echte pandemie van diabetes. Zowel in de zogezegd ontwikkelde landen, als in de ontwikkelingslanden stijgt de prevalentie van deze ziekte zeer snel.

In 1994 telde men 11 miljoen type 1-diabetici en 99 miljoen type 2-diabetici.

In 2000 bedroegen de cijfers respectievelijk 18 miljoen en 160 miljoen en de vooruitzichten voor 2010 houden rekening met 24 miljoen en 215 miljoen diabetici.

De cijfers die onlangs aan de Senaat werden voorgelegd door de vertegenwoordiger van de I.D.F. (International Diabetes Federation) bedroegen 246 miljoen voor 2007, met andere woorden, de pessimistische vooruitzichten voor 2010 zijn nu reeds overschreden.

We zien trouwens een relatief sterkere stijging in de ontwikkelingslanden of in landen die hun levensniveau op korte tijd sterk hebben zien toenemen, zoals de landen van de Perzische Golf. In de ontwikkelde landen, zoals de Verenigde Staten, zijn het vooral de etnische minderheden van zwarten en hispano's die het gelag betalen met prevalentiepercentages van 10% en meer.

Alle patiëntenverenigingen pleegden samen overleg en in 2007 vroegen ze aan hun respectievelijke regeringen om een VN-resolutie te stemmen waarin wordt verklaard dat type 2 diabetes wereldwijd een bedreiging vormt voor de mensheid en dat de regeringen alles in het werk moeten stellen om de epidemie in te dijken.

Wat België betreft, moeten we in eerste instantie vooral de situatie in het land juist kunnen inschatten en hiervoor moet een echt opsporingsprogramma worden georganiseerd. De praktische aspecten wat betreft organisatie en geldigheid van de opsporing werden enkele jaren geleden besproken in het Instituut voor Hygiëne en de resultaten werden gepubliceerd met uitdrukkelijke verzoeken waaraan nog steeds geen gevolg werd gegeven..

Zo beschikken we slechts over schattingen die sterk variëren naargelang de bron : 300.000, 400.000 en waarschijnlijk 500.000 diabetici in België. Over het algemeen stelt men nu dat 1 Belg op 20 aan diabetes lijdt en dat voor elke opgespoorde diabetespatiënt er één onbekend blijft. Dit is des te erger op sociaaleconomisch vlak want op het moment dat de diagnose van type 2 diabetes wordt gesteld, heeft 25% van de patiënten al te maken met complicaties.

III. Algemeenheden betreffende de verzorging

Naast de opsporing moeten we trachten de epidemie in te dijken en uit de ervaring van andere landen, zoals Finland, blijkt dat het promoten van een goede levenshygiëne een groot verschil kan maken.

Deze goede levenshygiëne moet vanaf de kinderjaren aangeleerd worden en in de scholen wordt gericht actie ondernomen. Weg met gesuikerde dranken en gebakjes die rijk zijn aan verzadigde vetzuren en transvetten, het type maaltijden in de schoolrefters wordt gewijzigd, lichaamsbeweging wordt gepromoot, enz.

Zodra de diagnose is gesteld, is het aan te raden om de patiënten een aangepaste en degelijke verzorging te bieden, via de eerstelijnszorg. Dit is een van de doelstellingen van de zorgtrajecten waarover reeds verschillende maanden gesproken wordt en die tot resultaat moeten leiden.

In ons land is de tweedelijner eerder zwak, tenminste wat kwantiteit betreft, want er bestaan slechts +/- 150 geconventioneerde centra voor patiënten die met insuline worden behandeld en ongeveer 180 artsen gespecialiseerd in endocrinologie en diabetologie.

Uit studies voor kwaliteitsbevordering zoals IPQED, uitgevoerd door het Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid, is echter gebleken dat deze tweedelijner doeltreffend is. De patiënten die werden opgevolgd hadden een mediane HbA1c-waarde tussen 7,5 en 8% met bloeddruk- en lipidenwaarden die uiteindelijk vrij correct zijn en die de waarden benaderen die werden verkregen in prospectieve klinische studies, terwijl het hier toch ging om patiënten "in het veld" die door de diabetologen worden gestimuleerd om zich goed te verzorgen.

De zorgtrajecten moeten de eerstelijner toelaten om de verzorging van type 2 diabetes op zich te nemen door de gewone kwaliteitscriteria toe te passen: HbA1c < 7%, BMI < 25 kg/m², Bloeddruk < 130/80 mm Hg, totaalcholesterol < 190 mg/dL, LDL < 100 mg/dL, HDL > 40 mg/dL bij mannen en > 50 mg/dL bij vrouwen, triglyceriden < 150 mg/dL. Stoppen met roken is absoluut noodzakelijk, evenals een evenwichtige voeding en het bevorderen van lichaamsbeweging.

Net zoals bij de tweedelijner zou het wenselijk zijn dat de eerstelijner zijn prestaties registreert die dan geanalyseerd worden na dubbele anonimisering waardoor individuele benchmarking mogelijk wordt, en zeker een continue vooruitgang op gebied van zorgkwaliteit. De behandelende arts zal een beroep doen op het Centrum voor Diabetologie bij moeilijkheden of acute problemen.

Wat type 1 diabetes betreft, zijn de klinische tekenen zodanig alarmerend dat de diagnose zeer snel wordt gesteld. Verzorging binnen het uur met een geïntensiverde insulinentherapie moet de regel zijn om zoveel mogelijk de β -cellen te sparen die zo belangrijk zijn voor de toekomst van de patiënt en de kwaliteit van zijn latere evenwicht.

Type 2 diabetes is een progressieve aandoening die op termijn het gebruik van insuline zal noodzakelijk maken en de patiënt moet van in het begin van de behandeling bewust gemaakt worden van dit feit.

Er bestaat dus een consensus om een HbA1c-streefwaarde voor te stellen lager dan 7,5%. Het logische gevolg van deze consensus is de intensivering van de behandeling zodra de patiënten waarden vertoont die boven 7,5% liggen. Zodra met insuline gestart wordt, betekent dit een actieve dosistitring en zelfcontrole, evenals een continu aangepaste educatie.

De houding van de zorgverstrekkers en van de patiënten moet evolueren: van een strategie die gebaseerd is op het falen van achtereenvolgende werkzame bestanddelen naar een strategie gebaseerd op streefwaarden en snel opeenvolgende follow-ups.

IV. Insulines: In België zijn de volgende preparaten beschikbaar:

Insulines gebruikt als basale insuline.

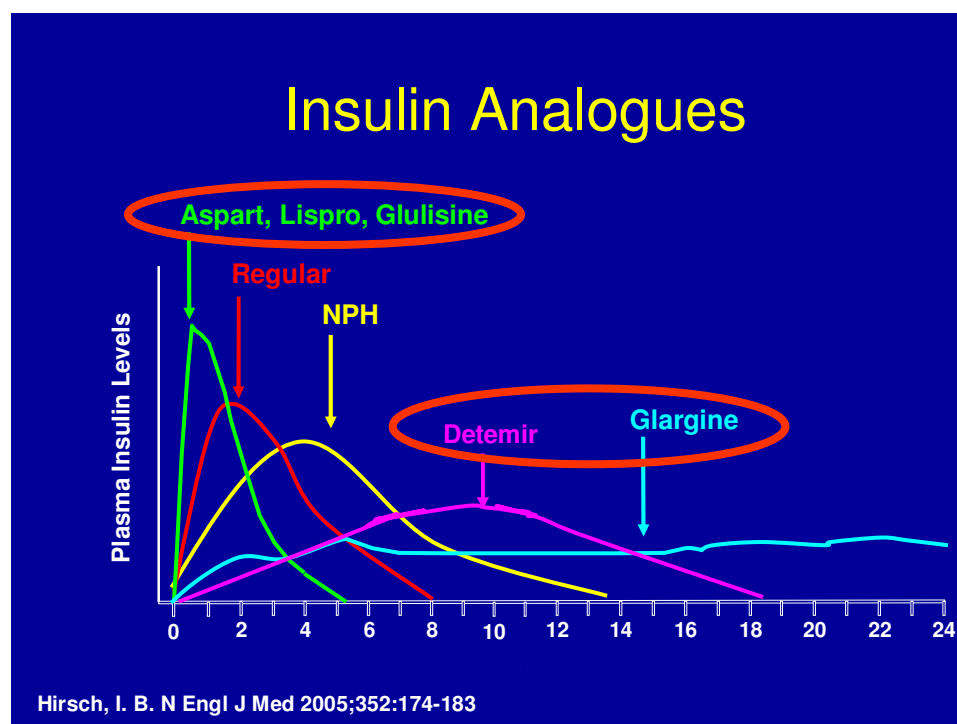
In tabel 2 wordt het werkingsprofiel van de beschikbare insulinepreparaten geschematiseerd. Hierbij dient te worden vermeld dat er belangrijke inter-individuele verschillen worden gemeten met alle preparaten.

Tabel 2. Werking van humane insulines en insuline-analogen.

Werking	Start (u)	Piek (u)	"Effectieve" duur (u)
Snelwerkende humane insuline	0,5 – 1,0	2,0 – 3,0	8 - 10
Snelwerkende insuline-analogen			
Lispro	0,1 – 0,3	0,5 – 1,5	4 - 6
Aspart	0,1 – 0,3	0,5 – 1,5	4 - 6
Glulisine	0,1 – 0,3	0,5 – 1,5	4 - 6
Intermediair werkende humane insuline-protamine (NPH)	2 - 4	4 - 10	12 - 18
Langwerkende insuline analogen			
Glargine	2 - 4	-	20 - 24
Detemir	1 - 3	9 - 10	17 - 20

Figuur 1: Schematische vergelijking van de farmacokinetische profielen van monofasische insulines die op de Belgische markt beschikbaar zijn.

Merk op dat de curven gemiddelde waarden weergeven en onderworpen zijn aan inter-individuele variaties.



1. Methodologie van de consensusvergadering

De methodologie gebruikt voor deze conferentie volgt de aanbevelingen van het Franse NAAGE (Nationaal Agentschap voor Accreditering en GezondheidsEvaluatie¹).

1. De **promotor** is het RIZIV en de conferentie is georganiseerd door het “Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen”. Dit organisme beslist over de keuze van het onderwerp en bepaalt de te bereiken doelen.
2. Het **organisatiecomité** is opgericht door het RIZIV op initiatief van het Comité onder 1. Het specificeert de te bespreken thema's, en stelt de leden aan van respectievelijk de bibliografische groep, de groep deskundigen, en de jury.
3. De **bibliografiegroep** heeft een overzicht van de literatuur gemaakt, op basis van publicaties die hun wetenschappelijke waarde bewezen hebben. De literatuurgegevens worden gewogen naar niveau van zekerheid, volgens de principes van EBM.
4. De **deskundigen** hebben, ieder rond een specifieke topic, een uiteenzetting voorbereid en gepresenteerd op de conferentie op 29 mei 2008. Een synthesesetext hiervan werd ter beschikking gesteld.
5. De **jury** heeft deelgenomen aan de conferentie en is nadien in discussie samengekomen om de conclusies in het hiernavolgende rapport op te stellen. Deze discussies vonden plaats in een zeer constructieve sfeer en leidden tot een gemeenschappelijk standpunt verwoord in deze consensustekst. Het doel was een synthese te maken van de wetenschappelijke gegevens die openbaar werden gemaakt door de bibliografie groep en de deskundigen, en een antwoord te formuleren op de vooraf vastgestelde vragen.

2. Niveaus van bewijskracht toegekend aan conclusies: GRADE

High quality of evidence

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT van uitstekende methodologische kwaliteit en dat de bevindingen consistent zijn over meerdere studies.

Moderate quality of evidence

betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT met ernstige methodologische tekortkomingen (serious limitations) of dat meerdere studies inconsistente resultaten vinden.

Low quality of evidence

betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT met zeer ernstige methodologische tekortkomingen (very serious limitations) of dat een conclusie gebaseerd is op RCT met ernstige methodologische tekortkomingen (serious limitations) en dat meerdere studies inconsistente resultaten vinden.

¹ Les conférences de consensus: base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 - Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
Service communication et diffusion 159, rue Nationale 75640 Paris Cedex 13
I.S.B.N. :2-910653-45-5

3. Overzicht vragen

Aan de jury werd gevraagd, na het doornemen van de bibliografie en het aanhoren van de deskundigen, een antwoord te formuleren op volgende vragen:

De jury moet in haar antwoorden rekening houden met:

- doeltreffendheid
- neveneffecten
- gebruiksgemak voor patiënt en zorgverlener

1. Type 1 diabetes

1.1. Welke insulineschemata / insulines heeft men nodig voor de behandeling van type 1 diabetes?

1.2. Welke randvoorwaarden zijn nodig voor de implementatie hiervan?

2. Type 2 diabetes, onvoldoende onder controle met maximaal tolereerbare dosis orale antidiabetica

2.1. Insuline

2.1.1. Verdient opstarten van insuline of toevoegen van een derde oraal antidiabeticum (OAD) de voorkeur?

2.1.2. Wat zijn de voor- en nadelen van de verschillende schemata om insuline op te starten?
Wat zijn hierbij de voor- en nadelen van insuline-analogen versus humane insuline?
Heeft het zin om de orale antidiabetica verder te zetten bij het opstarten van insuline?

2.1.3. Welke randvoorwaarden zijn nodig voor de implementatie hiervan?

2.2. Exenatide

2.2.1. Kan exenatide als alternatief voorgesteld worden voor insuline-opstart?

2.2.2. Kan insuline of exenatide opgestart worden in de eerste lijn?
Welke randvoorwaarden zijn nodig voor de implementatie hiervan?

3. Type 2 diabetes, onvoldoende onder controle met één insuline-injectie in combinatie met orale antidiabetica

3.1. Hoe bouwt men best verder op de ingestelde behandeling: welk insulineschema / insulines nodig?

3.2. Welke randvoorwaarden zijn nodig voor de implementatie hiervan?

4. Lijst van gebruikte afkortingen

AACE	American Association of Clinical Endocrinologists
ADA	American Diabetes Association
ADOPT	A Diabetes Outcome Progression Trial
ANAES	Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé
BMI	Body Mass Index
CDA	Canadian Diabetes Association
CEG	Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen
CEM	Comité d'évaluation de la pratique médicale en matière de médicaments
cm	centimeter
CMAJ	Canadian Medical Association Journal
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DDD	Defined Daily Dose
dL	Deciliter
DM	Diabetes Mellitus
EBM	Evidence Based Medicine
EDIC	Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications study
FPG	Fasting Plasma Glucose
G&PAC	Guidelines and Protocols Advisory Committee
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
g	gram
HbA1c	Hemoglobine A _{1c}
HDL	High Density Lipoproteins
IDF	International Diabetes Federation
IMC	Index de la Masse Corporelle
INAMI	Institut National Assurance Maladie – Invalidité
IPQED	Initiative pour la Promotion de la Qualité et Épidémiologie du Diabète Sucré
ISPAD	International Society for Paediatric and Adolescent Diabetes
kg	Kilogram
L	Liter
LDL	Low Density Lipoproteins
mg	Milligram
mm Hg	Millimeter kwikdruk
mmol	Millimol
NAAGE	Nationaal Agentschap voor Accreditering en GezondheidsEvaluatie
NHMRC	National Health and Medical Research Council
NICE	National Institute of Clinical Excellence
NPH	Neutral Protamine Hagedorn, intermediate acting insulin
OAD	Oraal AntiDiabeticum
OGTT	Oral Glucose Tolerance Test
ONU	Organisation des Nations Unies
PA	Pression Arterielle
PROACTIVE	PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events
QALY	Quality Adjusted Life Years
RCT	Randomized Controlled Trial
RIZIV	Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering
RR	Relative Risk
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SPC	Summary of Product Characteristics
SSMG	Société Scientifique des Médecins Généralistes
u	Uur
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
USA	United States of America
VN	Verenigde Naties
VPK	VerPleegKundige
WIV	Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid

5. Overzicht van de specialiteiten

Tabel 3

Specialiteit	Werkzaam bestanddeel
APIDRA 100 U/ML FL INJ 10 ML 100 U/	insuline glulisine (biosynthetisch)
APIDRA 100 U/ML CARTOUCHE PATRONEN	insuline glulisine (biosynthetisch)
APIDRA 100 U/ML OPTICLIK 5 CARTOUCH	insuline glulisine (biosynthetisch)
HUMALOG VIAL 100U/ML 10 ML	insuline lispro (biosynthetisch)
HUMALOG CARTRIDGE 100U/1ML 5X3ML	insuline lispro (biosynthetisch)
NOVORAPID FL 1X10ML 100 U/ML	insuline aspart (biosynthetisch)
NOVORAPID PENFILL 5X3ML 100 U/ML	insuline aspart (biosynthetisch)
NOVORAPID FLEXPEN 5X3ML 100 U/ML	insuline aspart (biosynthetisch)
ACTRAPID 100UI/ML 1 X 10ML	humane biosynthetische insuline
ACTRAPID PENFILL 100 UI/ML 5 X 3,0	humane biosynthetische insuline
HUMULINE REGULAR FL 10ML 100U/ML	humane biosynthetische insuline
HUMULINE REGUL CARTR 5X300 IU/3ML	humane biosynthetische insuline
HUMULINE NPH FL 10ML 100U/ML	humane biosynthetische insuline + protaminesulfaat
HUMULINE NPH CARTR. 5X300 IU/3ML	humane biosynthetische insuline + protaminesulfaat
INSULATARD 100 UI/ML 1 X 10 ML	humane biosynthetische insuline-isofaan
INSULATARD PENFILL 100 UI/ML 5 X 3 ML	humane biosynthetische insuline-isofaan
LANTUS CARTOUCHE PATROON 5X3 ML 100U/ML	insuline glargine (biosynthetisch)
LEVEMIR PENFILL 5X3ML 100 U/ML	insuline detemir (biosynthetisch)
LEVEMIR FLEXPEN 5X3ML 100 U/ML	insuline detemir (biosynthetisch)
HUMULINE 30/70 FL 10ML 100U/ML	humane biosynthetische insuline + humane biosynthetische insuline-isofaan
HUMULINE 30/70 CARTR. 5X300 IU/3ML	humane biosynthetische insuline + humane biosynthetische insuline-isofaan
MIXTARD 30 100 UI/ML 1 X 10ML	humane biosynthetische insuline + humane biosynthetische insuline-isofaan
MIXTARD 30 PENFILL 100 UI/ML 5 X 3,	humane biosynthetische insuline + humane biosynthetische insuline-isofaan
MIXTARD 50 PENFILL 100 UI/ML 5 X 3,	humane biosynthetische insuline + humane biosynthetische insuline-isofaan
HUMALOG MIX 25 100U/1ML 5X3ML	insuline lispro (oplosb.) + insuline lispro (protamine)
HUMALOG MIX 50 100U/1ML 5X3ML	insuline lispro (oplosb.) + insuline lispro (protamine)
NOVOMIX 30 PENFILL 5 X 3 ML 100 IU/ML	insuline aspart (oplosb.) + insuline aspart (protamine)
NOVOMIX 50 PENFILL 5 X 3 ML 100 IU/ML	insuline aspart (oplosb.) + insuline aspart (protamine)
NOVOMIX 70 PENFILL 5 X 3 ML 100 IU/ML	insuline aspart (oplosb.) + insuline aspart (protamine)

6. Definities

Incidentie²

De incidentie is het aantal nieuwe zieken of ziekten in een populatie over een bepaalde periode (meestal één jaar). De incidentie kan op twee manieren worden weergegeven; als cumulatieve incidentie of al incidentiecijfer.

De *cumulatieve incidentie* is de proportie van het aantal personen in een populatie dat binnen een bepaalde tijdsperiode een ziekte ontwikkelt. Deze wordt berekend door het aantal nieuwe gevallen tijdens de onderzoeksperiode te delen door het aantal personen zonder ziekte in de populatie in het begin van de onderzochte tijdsperiode.

Het *incidentiecijfer* wordt berekend door het aantal nieuwe zieken in een bepaalde periode te delen door de "populatie at risk". De "populatie at risk" wordt bepaald door het totaal tijdseenheden dat alle personen in het onderzoek het risico liepen om de ziekte te ontwikkelen, bijv. per 1000 patiëntjaren.

Offsettijd

De periode tijdens dewelke het effect van de behandeling voortduurt na het stopzetten ervan.

Prevalentie³

De prevalentie is het aantal zieken of ziekten in een populatie op een gegeven moment. De prevalentie wordt meestal weergegeven als een percentage, het *prevalentiecijfer*. Dit is het aantal zieken of ziekten gedeeld door het totale aantal onderzochte personen.

Quality Adjusted Life Years (QALY)

Hierbij wordt de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven bij perfecte gezondheid gelijkgesteld aan 1 en komt de dood overeen met waarde 0. De voor kwaliteit van leven gecorrigeerde jaren (Quality Adjusted Life Years, QALY) is dan de kwaliteit van leven in een bepaalde toestand vermenigvuldigd met de tijd doorgebracht in deze toestand.

Verschillende types hypoglykemie

Hypoglykemie is een daling van de bloedglucose, die meestal overeenkomt met een bloedglucosewaarde onder de 70 mg/dL.

Men gebruikt in de verschillende studies de termen symptomatische, postprandiale, nachtelijke, globale en ernstige hypoglykemie. De meeste studies registreren het globaal aantal, de nachtelijke en de ernstige hypoglykemieën.

Met de term 'ernstige hypoglykemie' wordt een hypoglykemie bedoeld waarbij hulp van derden nodig is.

Basaal-bolusschema of basaal-prandiaalschema

Het toedienen van insuline volgens een "basaal-bolusschema" betekent dat insuline subcutaan toegediend wordt met een insulinepen. Het dagelijkse insulineschema bestaat meestal uit 1-2 basale insulinetoedieningen, 3 (range 2-6) preprandiale (bolus) insulinedosissen en zo nodig bijkomende correctie met insulinesupplementen. Met de subcutane injectie van een basale insuline wil men voorkomen dat insulinopenie zich voordoet, zelfs maar gedurende enkele uren. Met de preprandiale subcutane insuli-

² Bron: van Driel M. Minerva Verklarende woordenlijst voor Evidence-Based Medicine. 2001

³ Bron: van Driel M. Minerva Verklarende woordenlijst voor Evidence-Based Medicine. 2001

nebolusinjecties probeert men de postprandiale verhoging in insulinemie bij niet-diabete personen na te bootsen.

Treat to target

“Treat to target” betekent dat men een streefdoel vastlegt voor het HbA1c en zodra men merkt dat dit streefdoel niet gehaald wordt de therapie geïntensifieerd wordt. De nadruk ligt dus op actief opvolgen en optitreren van de therapie.

Failure driven

“Failure driven” is een neologisme om het tegenovergestelde te schetsen waarbij de zorgverlener en de patiënt te passief afwachten tot overduidelijk is dat de therapie faalt om dan een nog steeds twijfelende aanpassing te proberen.

Fix fasting first

Het, in eerste instantie, normaliseren van de nuchtere glykemie als streefdoel. In het kader van “fix fasting first”, gebruikt men een langwerkende insuline met de bedoeling een nuchtere glykemie van 100 tot 125mg/dL te bereiken om daarmee een HbA1c te halen van 7 à 7,5%.

Besluiten

De jury vindt het nuttig de kritische beschouwingen van het leescomité integraal weer te geven.

Kritische beschouwingen van het leescomité en de literatuurgroep

N.a.v. deze systematische review hebben in de literatuurgroep en het leescomité enkele discussies plaatsgehad over de werkzaamheid en veiligheid van insulinebehandelingen bij patiënten met type 2 diabetes. Deze kritische beschouwingen zijn van belang bij het beoordelen en interpreteren van de resultaten van het literatuuronderzoek en kunnen de jury behulpzaam zijn bij het formuleren van aanbevelingen. De voornaamste kritische beschouwingen zijn in dit hoofdstuk samengevat.

Bevindingen van het literatuuronderzoek, relevant voor de praktijk

- De meeste studies in dit literatuuronderzoek rapporteren de veranderingen in HbA1c als belangrijkste uitkomst voor werkzaamheid. De verschillen in HbA1c tussen verschillende behandelingen met insuline zijn klinisch te weinig belangrijk om doorslaggevend te zijn bij de keuze van een behandeling. Bij het kiezen van een behandeling spelen ook andere factoren een belangrijke rol: o.a. de praktische haalbaarheid van de behandeling en het risico van hypoglykemische episodes.
- Een klinisch voordeel van het gebruik van de insuline-analogen dat uit de studies blijkt, is een lagere incidentie van nachtelijke hypoglykemie (vnl. met langwerkende insuline-analogen). De totale incidentie van hypoglykemie is echter niet verschillend. Over ernstige hypoglykemie zijn er onvoldoende gegevens.

Hiaten in de literatuur

- Geen harde eindpunten:
Als antwoord op de onderzoeksvragen zijn er geen studies met harde eindpunten weerhouden. De UKPDS-studies tonen een verband tussen een intensieve insulinetherapie en een lager risico van microvasculaire eindpunten. Echter, UKPDS includeerde, in de insuline-arm van de studie, alleen pas gediagnosticeerde diabetespatiënten bij wie onmiddellijk, zonder eerst orale antidiabetica op te starten, gestart werd met insuline. Er zijn geen studies gevonden met insuline-analogen die harde eindpunten bestuderen.
- De veiligheid:
Voor nieuwe geneesmiddelen dient dit aspect bij het instellen van een behandeling steeds in overweging genomen te worden. Hoewel ondertussen jarenlange klinische ervaring is opgebouwd met het gebruik van insuline-analogen, blijft het belangrijk, o.a. via farmacovigilantie, de mogelijke ongewenste effecten op lange termijn op te volgen. In studies bij ratten werd met insuline glargine een hogere incidentie van tumoren ter hoogte van de injectieplaats vastgesteld. Vragen omtrent een mogelijk carcinogeen effect bij de mens en verergering van diabetische retinopathie bij patiënten met type 2 diabetes, blijven onbeantwoord.
- Gebruiksgemak:
Hoewel de voordelen van insuline-analogen voornamelijk geclaimd worden op het vlak van gebruiksgemak, zijn er geen studies gevonden die dit onderbouwen.
- De klinische ervaring met exenatide is momenteel nog heel beperkt. Studies met harde eindpunten ontbreken, bovendien is de veiligheid op lange termijn onbekend. De juiste plaats van dit middel zal moeten blijken uit studies van langere duur met harde eindpunten en gegevens uit postmarketing farmacovigilantie.

Andere opmerkingen bij het literatuuronderzoek

- De belangrijkste onderzoeksvragen kunnen schematisch als volgt geformuleerd worden:
 - o Insuline-analogen versus humane insulines
 - o Voorkeur voor een bepaald insulineschema (prandiaal versus basaal versus bifasisch versus basaal-bolus)
 - o Nut verderzetten van oraal antidiabeticum bij opstarten van insuline

Deze opsplitsing lijkt vrij artificieel gezien in werkelijkheid deze drie vragen dooreen lopen. Zo zou men bij het falen van de combinatie van een oraal antidiabeticum en NPH insuline kunnen overschakelen op een behandeling met insuline aspart 3x/d. In zulk een scenario komen de drie verschillende vragen tegelijkertijd aan bod.

- In de meeste studies is de baseline HbA1c vrij hoog (9-10%). Hierbij kan men de volgende vragen stellen:
 - o Werd de behandeling met orale antidiabetica voldoende opgedreven?
 - o Werd er niet te laat gestart met insulines?

In studies die bijvoorbeeld het verderzetten van orale antidiabetica bij het opstarten van insuline vergelijken met het overschakelen op insuline monotherapie, zou dit de resultaten kunnen verkleuren: als de endogene insulineproductie al te laag is, heeft de behandeling met orale antidiabetica mogelijk nog weinig zin.

- Resultaten van een RCT zijn niet steeds te veralgemenen naar de werkelijkheid wegens aspecten inherent aan dit onderzoeksdesign (korte termijn, geselecteerde en gemotiveerde populatie). Daarom zou de analyse van observationele studies een nuttige toevoeging zijn aan het literatuuronderzoek voor toekomstige consensusvergaderingen.
- Methodologische kwaliteit:

De beschikbare studies zijn gerandomiseerd, maar meestal niet geblindeerd. Dit laatste is te begrijpen en aanvaardbaar omwille van praktische bezwaren. Bias op basis van onderzoeksdesign kan dus niet geheel uitgesloten worden. Veel studies beschrijven de methode van randomisatie niet, zodat selectiebias evenmin altijd uitgesloten kan worden. Daarnaast zijn de meeste studies van korte duur en kunnen er daarom geen uitspraken gedaan worden over de gewenste en ongewenste effecten op langere termijn.

Referenties

1. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
2. *La Revue Prescrire* 2005;25:325-32

De jury komt, na studie van het literatuuroverzicht, het aanhoren van de uiteenzettingen van de deskundigen op de consensusvergadering van 29 mei 2008 en na beraadslaging, tot de volgende besluiten:

1. Type 1 diabetes

Inleiding

Type 1 diabetes is een vorm van diabetes die gekenmerkt wordt door een progressieve selectieve destructie van de insuline-secreterende β -cellen. In meer dan 95% van de patiënten met type 1 diabetes in België worden bij "klinische" diagnose van hyperglykemie in het kader van type 1 diabetes in het serum autoantilichamen gedetecteerd tegen β -celautoantigenen. Deze vorm wordt door de American Diabetes Association gedefinieerd als type 1A diabetes of immuun-gemedieerde type 1 diabetes. Dit commentaar betreft enkel deze vorm van type 1 diabetes vermits er geen grote behandelingsstudies voorhanden zijn bij niet-immuungemedieerde type 1B diabetes.

Men weet dat hyperglykemie verbonden aan type 1A diabetes zich op elke leeftijd kan manifesteren en in absolute aantallen zelfs frequenter op volwassen leeftijd dan op kinderleeftijd wordt gediagnosticeerd. Patiënten kunnen bij diagnose insulinopene klachten vertonen zoals polyurie, polydipsie, gewichtsverlies en soms zelfs pas ontdekt worden naar aanleiding van een diabetesketoacidose. Deze patiënten dienen onmiddellijk te worden behandeld met insuline. Andere patiënten zijn asymptomatisch en worden initieel verkeerdelijk als type 2-diabetespatiënt beschouwd. Deze patiënten worden dan ook frequent bij diagnose met orale antidiabetica behandeld. Na enkele jaren zal de meerderheid van deze patiënten echter met insuline dienen te worden behandeld wegens onvoldoende glucose controle. In de UKPDS studie had 10% van patiënten met een "type 2 phenotype" non-insulin requiring type 1A diabetes.

In type 1A diabetes wordt er een verdere daling van de residuele β -celfunctie gezien na diagnose. Deze daling is variabel van individu tot individu. Onder de leeftijd van 40 jaar zullen de meeste patiënten na enkele maanden tot jaren insuline behoeven om te overleven, zoals kan worden gedocumenteerd door meting van het plasma C-peptide. Patiënten worden C-peptide negatief. Kinderen en adolescenten worden gemiddeld sneller C-peptide negatief dan volwassenen. De meeste RCT van insulineschema's hebben betrekking op C-peptide negatieve type 1A-diabetici. In de volgende paragrafen wordt daarom gefocust op insulineschema's bij insuline-behoevende type 1A-diabetespatiënten.

Er zijn geen grote RCT beschikbaar die patiënten includeren die initieel non-insulin requiring zijn. Kleine studies wijzen op het nut van snel opstarten van insuline al of niet gecombineerd met metformine bij (pre)obesitas.

1.1. Welke insulineschemata / insulines heeft men nodig voor de behandeling van type 1 diabetes?

1.1.1. Gegevens van het literatuuronderzoek

Vergelijking van de richtlijnen betreffende de aanpak van type 1 diabetes

Volgende richtlijnen werden gevonden:

Naam	Instantie	Land	Referentie
NICE 2004	National Institute of Clinical Excellence	Ver. Koninkrijk	Barnes 2004
SIGN 2001	Scottish Intercollegiate Guidelines Network	Schotland	Campbell 2001
AACE 2007	American Association of Clinical Endocrinologists	USA	Rodbard 2007
CMAJ 1998	Canadian Medical Association Journal	Canada	Meltzer 1998
CDA 2003	Canadian Diabetes Association	Canada	Harris 2003
G&PAC 2005	Guidelines and Protocols Advisory Committee	Canada	GPAC 2005
NHMRC 2005	National Health and Medical Research Council	Australië	Silink 2005
ISPAD 2007	International Society for Paediatric and Adolescent Diabetes	Internationaal	Bangstad 2007

In deze richtlijnen vindt de bibliografiegroep aanbevelingen over HbA1c-streefwaarden als behandelingsdoelen, over insulineschema's, over het gebruik van humane insulines versus insuline-analogen en over de preventie van hypoglykemie.

Behandelingsdoelen: streefwaarde HbA1c

De recente Amerikaanse AACE-richtlijn is het meest strikt en hanteert een HbA1c van minder dan 6,5% als streefwaarde voor alle patiënten.

De Europese en Canadese richtlijnen bevelen een streefwaarde van 7 - 7,5% aan voor de meeste patiënten en een streefwaarde van 6 - 6,5% zo mogelijk.

Insulineschema's

Alle richtlijnen zijn consistent: intensieve behandeling met multipele insuline-injecties of insulinepomp wordt aanbevolen. Deze aanbeveling is onderbouwd door RCT en meta-analyses van goede kwaliteit (hoogste graad van aanbeveling).

Humane insuline versus insuline-analogen

De NICE-richtlijn maakt, op basis van RCT en meta-analyses, geen keuze tussen humane insuline en insuline-analogen (hoogste graad van aanbeveling).

Snelwerkende insuline-analogen worden wel aanbevolen wanneer met humane insulines problemen van nachtelijke of interprandiale hypoglykemie optreden (hoogste graad van aanbeveling).

Langwerkende insuline-analogen worden aanbevolen indien met humane insuline onvoldoende glykemiecontrole bereikt wordt of indien problemen van hypoglykemie optreden (aanbeveling weinig onderbouwd, "expert opinion").

De CDA-richtlijn verkiest zowel snelwerkende als langwerkende insuline-analogen boven humane insulines. Deze stelling is echter slechts onderbouwd door RCT of meta-analyses van matige kwaliteit (matige graad van aanbeveling).

De ISPAD-richtlijn stelt dat met langwerkende insuline-analogen een meer stabiele glykemieregeling kan bekomen worden dan met NPH insuline. Deze stelling is echter niet gebaseerd op RCT, maar enkel op observationeel onderzoek (matige graad van aanbeveling).

De overige richtlijnen doen geen aanbevelingen hieromtrent.

Preventie van hypoglykemie

Slechts drie richtlijnen doen een uitspraak.

- Volgens NICE kunnen het gebruik van NPH insuline 's avonds, het gebruik van langwerkende insuline-analogen of een kortwerkende insuline-analoog de incidentie van nachtelijke hypoglykemie verlagen. Deze uitspraken zijn echter weinig onderbouwd ("expert opinion").
- Volgens de ISPAD-richtlijn verlagen snelwerkende insuline-analogen de incidentie van postprandiale hypoglykemie en leidt insuline glargine tot een lagere incidentie van nachtelijke hypoglykemie (hoogste graad van evidentie).
- De G&PAC richtlijn beveelt een minder strikte glykemiecontrole en het gebruik van multiple injecties aan om hypoglykemie te voorkomen (geen niveau van evidentie vermeld).

Plaats van de huisarts in de zorg voor patiënten met type 1 diabetes

Geen enkele richtlijn doet aanbevelingen in verband met de plaats van de huisarts in de aanpak van type 1 diabetes.

1.1.2. Gegevens aangebracht door de deskundige

Uit de uiteenzetting van de deskundige over

- a. de glykietargets van de behandeling van type 1 diabetes
- b. aanbevelingen rond insulineschema's
- c. de plaats van de insuline-analogen

onthoudt de jury:

1.1.2.1. De glykietargets van de behandeling van type 1 diabetes

Voor elke type 1-diabetespatiënt dienen de behandelingsstreefdoelen te worden geïndividualiseerd. Hierbij wordt rekening gehouden met het risico op ontwikkeling of deterioratie van chronische complicaties van diabetes, het risico op symptomatische en ernstige hypoglykemie, de leeftijd van de patiënt, specifieke situaties gerelateerd aan school, werk, sociale omgeving, zwangerschap, aanwezigheid van ernstige chronische complicaties of andere comorbiditeit.

Glucosecontrole kan worden beoordeeld door middel van de HbA1c-concentratie en de nuchtere/preprandiale en postprandiale glucosewaarden, die worden gemeten op capillair bloed door middel van zelf-monitoring. De streefdoelen voor HbA1c-concentratie hebben voorrang op de door de patiënt gemeten glykemieën, tenzij de rode bloedcelturnover niet normaal is (anemie, ernstige chronische nierinsufficiëntie, ...). In tabel 4 worden de aanbevelingen van enkele wetenschappelijke diabetesverenigingen samengevat. Discrepanties tussen richtlijnen worden grotendeels verklaard door een variabel gewicht dat men toekent aan het risico op chronische complicaties verbonden aan onvoldoende glucose controle, het risico op hypoglykemie met de momenteel beschikbare behandelingstechnieken, en last but not least, de therapeutische realiteit op het terrein (in de verschillende landen).

Tabel 4: Doelen voor glucosecontrole in volwassenen met type 1 diabetes

Richtlijn	HbA1c (%)	Glykemie nuchter/prepand. (mg/dL)	Glykemie postprand. (mg/dL)
American Diabetes Association (ADA)	< 7,0	70-130	< 180 mg/dL (1-2 u)
International Diabetes Federation (IDF)	< 6,5	< 100	< 140 mg/dL (2 u)

Basisstudies voor een optimale glucosecontrole in type 1 diabetes zijn de zgn. Diabetes Control en Complications Trial (DCCT) en zijn opvolger de Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study (EDIC) (DCCT 1993, DCCT/EDIC 2000, DCCT/EDIC 2005). In dit verband is het belangrijk de studiepopulatie in herinnering te brengen: 14% adolescenten (13-17 jaar) en 86% volwassenen (18-39 jaar); 21% van de patiënten had residuele β -celfunctie bij de start van de studie. De gekende ziekteduur varieerde tussen 1 en 15 jaar en 51% van de patiënten had een milde tot matige retinopathie. Patiënten met ernstige diabetes complicaties of arteriële hypertensie waren uitgesloten van participatie. De glykemietafels in de intensief behandelde groep in de DCCT waren een normale HbA1c-concentratie (< 6,05%), een preprandiale glykemie tussen 70 en 120 mg/dL en een postprandiale glykemie < 180 mg/dL. Op het einde van de DCCT-studie (1993), na een gemiddelde opvolgingsduur van 6,5 jaar, bedroeg de gemiddelde HbA1c-concentratie echter 7,4% en in 2004 (jaar 11 van EDIC) 7,9% (DCCT/EDIC 2005). Het risico op ontwikkeling/verergering van retinopathie is proportioneel hoger bij hogere gemiddelde HbA1c-concentraties, onafhankelijk van de behandelingsgroep (Lachin 2008).

De bekomen gemiddelde HbA1c-concentraties in de DCCT kunnen ontwikkeling van retinopathie niet vermijden. Substudies van DCCT hebben aangetoond dat C-peptide negatieve adolescenten meestal HbA1c-concentraties hebben die hoger liggen dan deze gemiddelde DCCT-concentraties. Rekening houdend met deze gegevens is de ADA HbA1c <7% target een redelijke richtlijn voor volwassen C-peptide negatieve type 1-diabetespatiënten.

Naast de absolute target HbA1c-concentratie hebben de DCCT en EDIC studie duidelijk aangetoond dat optimale HbA1c-concentraties dienen te worden nagestreefd vanaf het moment van diagnose. Patiënten die in een latere fase pas optimale HbA1c-concentraties bekomen blijven een hoger risico hebben op retinopathie, nefropathie, neuropathie en cardiovasculaire ziekte (DCCT 1993, DCCT/EDIC 2000, DCCT/EDIC 2005, Lachin 2008).

Bij patiënten met residuele β -celfunctie resulteert vroegtijdige intensieve behandeling in een langer behoud van deze functie (DCCT 1998). Deze patiënten hebben onder intensieve behandeling frequent HbA1c-concentraties lager dan 7% wat resulteert in een lagere voortgang naar microvasculaire complicaties; in tegenstelling tot C-peptide negatieve patiënten hebben ze geen verhoogd risico op ernstige hypoglykemie onder intensieve behandeling (Steffes 2003).

1.1.2.2 Aanbevelingen rond insulineschema's

Intensieve behandeling is aan te bevelen voor alle type 1-diabetespatiënten, omdat meer patiënten alzo een optimale glucosecontrole kunnen bereiken. Deze richtlijn wordt universeel voorgesteld. Een belangrijke nuance is dat intensieve behandeling meer is dan alleen behandeling met multiple insuline-injecties of subcutane insulinepomp. In de DCCT-studie bestond intensieve behandeling niet alleen uit subcutane toediening van insuline via 3 of meer injecties of insulinepomp. Andere componenten waren aanpassing van de dosissen door de patiënt zelf (in relatie tot de te verwachten inname van voeding en lichaamsinspanning en gemeten glykemieën), meting door de patiënt van de glykemie tenminste 4 maal daags, maandelijkse visites van het studiecentrum en meer frequente telefonische contacten, maandelijkse bepaling van de HbA1c-concentratie met feedback naar arts en patiënt, ondersteuning door een multidisciplinair getraind team (DCCT 1993). De controle patiëntengroep (zgn. conventionele behandelingsgroep) kreeg 1 tot 2 insuline injecties per dag, deed geen insulinedosis-aanpassingen, bezocht het studiecentrum 3-maandelijks, had 3-maandelijkse bepaling van de HbA1c-

concentratie zonder feedback naar arts en patiënt, en kreeg slechts een basiseducatie bij de start van de studie (DCCT 1993). In vergelijking met de controlegroep was er na een gemiddelde opvolgingsduur van 6,5 jaar in de intensief behandelde groep een belangrijke reductie van het ontstaan en de verergering van microvasculaire complicaties (-39% tot -76%) (DCCT 1993). Het staat niet vast welke componenten in de intensieve behandeling determinerend waren voor de meer optimale glucoseregeling. Kleine korte termijn studies wijzen op het belang van aanpassing van de insulinedosis door de patiënt zelf, regelmatige metingen van HbA1c-concentraties met feedback, multidisciplinaire opvolging, frequentie van de visites, expertise van het diabetesteam.

In de DCCT-studie werden als nevenwerkingen van intensieve behandeling een 200% stijging van ernstige hypoglykemie in vergelijking met de conventionele controle groep gerapporteerd alsook een grotere gewichtsstijging (+ 4,6 kg ten opzichte van de conventionele groep na 5 jaar) (DCCT 1993). Het risico op (ernstige) hypoglykemie is bij C-peptide negatieve patiënten proportioneel hoger bij lagere HbA1c-concentraties en/of hogere dagdagelijkse glykemieschommelingen (Kilpatrick 2007).

Insuline schema's in het kader van een intensieve behandeling dienen net zoals de targets voor glucosecontrole te worden aangepast aan de individuele noden van de patiënt. Hierbij wordt rekening gehouden met de leeftijd van de patiënt, specifieke situaties gerelateerd aan school, werk, sociale omgeving, zwangerschap, aanwezigheid van ernstige chronische complicaties, concomitante medicatie (vb. corticoïden), hypoglycemic unawareness,... Het uiteindelijke streefdoel is een insulineschema op maat van de patiënt te ontwikkelen die de patiënt beschermt tegen ontwikkeling van chronische complicaties zonder zijn risico op symptomatische en ernstige hypoglykemie onaanvaardbaar te verhogen en dit eveneens zonder in majeure mate te interfereren met de levenswijze die de patiënt verkiest. Men kan kiezen tussen een "basaal-bolusschema" van subcutane insulinetoediening met insulinepenen of continue subcutane insulinetoediening via insulinepomp. Wanneer men opteert voor insuline-injecties bestaat het dagelijkse insulineschema meestal uit 1-2 basale insulinetoedieningen, 3 (range 2-6) preprandiale (bolus) insulinedosissen en zo nodig bijkomende correctie met insulinesupplementen. Met de subcutane injectie van een basale insuline wil men voorkomen dat insulinopenie zich voordoet, zelfs maar gedurende enkele uren. Met de preprandiale subcutane insulinebolusinjecties probeert men de postprandiale verhoging in insulinemie bij niet-diabete personen na te bootsen. Dezelfde filosofie wordt gehanteerd wanneer men kiest voor insulinetoediening via insulinepomp doch hier fungeert de snelwerkende insuline zowel als basale insuline, bolus en correctiesupplement.

Continue insulinepomptherapie wordt best gereserveerd voor een subgroep van gemotiveerde type 1-diabetespatiënten, die worden ondersteund door een ervaren en gemotiveerd diabetesteam.

Samengevat is een intensieve behandeling, aangepast aan het individu met type 1 diabetes, vandaag de gouden standaard.

Intensieve behandeling wordt optimaal opgestart onmiddellijk bij diagnose (zie hoger).

Intensieve behandeling van type 1 diabetes:

- Subcutane insulinebehandeling met insulinepenen onder vorm van een basaal-bolusschema of met een insulinepomp;
- Tenminste 4 maal daags meting van de glykemie door de patiënt;
- Insulinedosisaanpassing door de patiënt in relatie tot de te verwachten inname van voeding en lichaamsinspanning en de gemeten glykemieën;
- Regelmatige visites in het diabetesconventiecentrum;
- Inhoudelijke en psychologische ondersteuning door een multidisciplinair team (diabetoloog, diabeteseducator, diëtiste, psycholoog, sociaal verpleegkundige, huisarts,...);
- Frequentie telefonische contacten met leden van dit team zo nodig;
- 3- tot 6-maandelijkse bepaling van de HbA1c-concentratie met feedback naar patiënt.

1.1.2.3. De plaats van de insuline-analogen

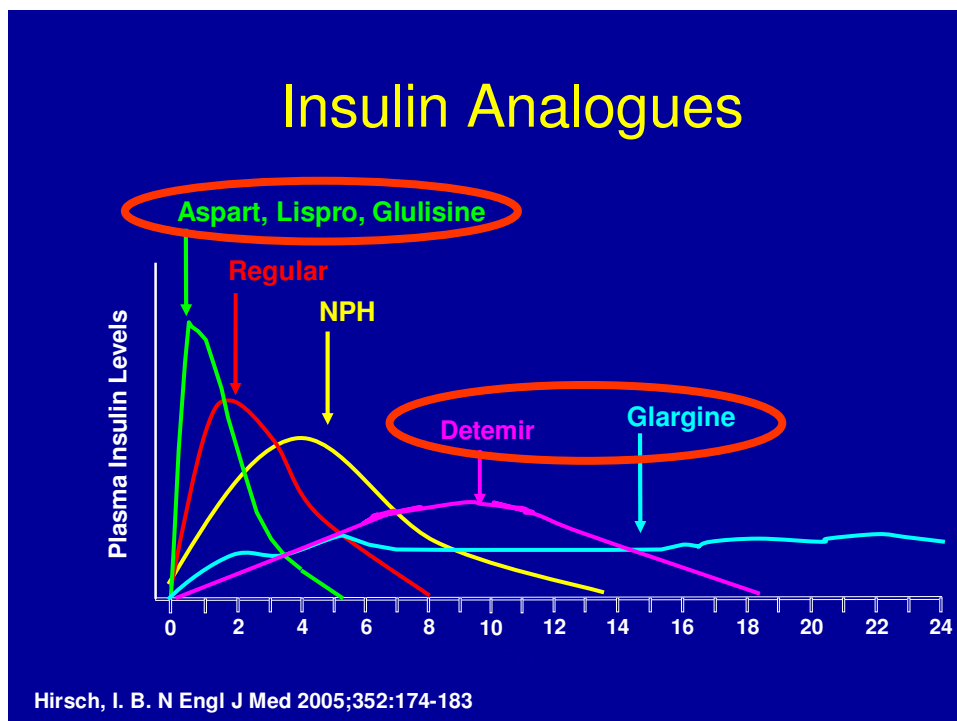
a) Verschillende gebruikte insulines

In tabel 5 wordt het werkingsprofiel van de beschikbare insulinepreparaten geschematiseerd. Hierbij dient te worden vermeld dat er belangrijke inter-individuele verschillen worden gemeten met alle preparaten.

Tabel 5: werking van humane insulines en insuline-analogen.

Werking	Start (u)	Piek (u)	“Effectieve” duur (u)
Insulines gebruikt als bolus⁴			
Snelwerkende humane insuline	0,5 – 1,0	2,0 – 3,0	8 - 10
Snelwerkende insuline-analogen			
Lispro	0,1 – 0,3	0,5 – 1,5	4 - 6
Aspart	0,1 – 0,3	0,5 – 1,5	4 - 6
Glulisine	0,1 – 0,3	0,5 – 1,5	4 - 6
Insulines gebruikt als basale insuline			
Intermediaire humane insuline–protamine	2 – 4	4 - 10	12 - 18
Langwerkende insuline-analogen			
Glargine	2 – 4	-	20 - 24
Detemir	1 – 3	9 - 10	17 - 20

Figuur 2: schematische vergelijking van de farmacokinetische profielen van monofasische insulines, beschikbaar op de Belgische markt⁵.



⁴ Bij subcutane insulinepomp worden deze insulines als bolus en basale insuline gebruikt.

⁵ Deze curven geven gemiddelden weer en zijn onderhevig aan inter-individuele schommelingen.

b) Basaal-bolus-insulineschema met insulinepen

- Snelwerkende insuline-analogen

De meeste studies hebben niet kunnen aantonen dat een switch van snelwerkende humane insuline naar een snelwerkende insuline-analoog leidt tot een verbetering van de HbA1c-concentraties, hoewel de postprandiale hyperglykemie verbetert (Hirsch 2005, Siebenhofer 2004).

Evenmin kon systematisch een daling van hypoglykemie worden gemeten (Siebenhofer 2004).

De snelwerkende insuline-analogen kunnen in tegenstelling tot de snelwerkende humane insulines juist voor de maaltijd worden geïnjecteerd. Er zijn geen klinisch relevante verschillen tussen de verschillende insuline-analogen. Bij patiënten die frequent laattijdige postprandiale hypoglykemieaanvalen hebben, kunnen ze de frequentie hiervan verminderen. Deze insuline-analogen kunnen eveneens aangewezen zijn bij vroegtijdige nachtelijke hypoglykemie (Hirsch 2005). C-peptide negatieve patiënten die snelwerkende insuline-analogen gebruiken hebben meestal hogere basale insulinedosissen nodig en meer frequent 2 basale insuline-injecties. Snelwerkende humane insulines dragen immers gedeeltelijk bij tot de basale insulinespiegels gezien hun langere werkingsduur. Om dezelfde reden dienen patiënten die behandeld worden met snelwerkende insuline-analogen en koolhydraatsnacks wensen te nemen meestal een extra dosis (bolus) te geven in tegenstelling tot de patiënten, die snelwerkende humane insuline verkiezen. Bij klinisch belangrijke gastroparese kunnen insuline-analogen resulteren in vroege postprandiale hypoglykemie. Bij moeilijk te voorspellen voedselinname (kinderen, ernstige ziekte) kunnen insuline-analogen onmiddellijk na de maaltijd worden gegeven.

- Traagwerkende insuline-analogen

De traagwerkende insuline-analogen worden gekenmerkt door een significant lagere intra-individuele variatie van de werking dan humane insuline-protamine (Hirsch 2005, Heise 2004). Indien ze in vergelijking met protamine-insuline 's avonds of voor het slapen gaan worden gegeven, resulteert dit bij C-peptide negatieve patiënten in een geringere variatie van de ochtendglykemie en minder frequent (ernstige) nachtelijke hypoglykemie (Hirsch 2005, Tran 2007). Bij patiënten met een residuele β -celfunctie is hun effect op de ochtendglykemie minder uitgesproken.

De werking van glargine en detemir verschilt zodat voor iedere patiënt voor- en nadelen dienen te worden afgewogen. Het werkingsprofiel van glargine is vlakker dan dat van detemir. De intra-individuele variatie in werking is iets minder voor detemir dan voor glargine (Heise 2004). Voor een zelfde dosis is de gemiddelde werkingsduur van detemir korter dan de gemiddelde werkingsduur van glargine. Om deze reden dienen meer patiënten die detemir gebruiken een 2^{de} basale injectie te nemen dan patiënten behandeld met glargine. Patiënten met overgewicht zouden kunnen baat hebben bij gebruik van detemir.

De meeste studies hebben niet kunnen aantonen dat een switch van humane insuline-protamine naar een langwerkende insuline-analoog gepaard gaat met een klinisch significante verbetering van de HbA1c-concentraties (Tran 2007).

c) Continue subcutane insulinepomptherapie

In deze setting hebben de meeste studies aangetoond dat een switch van snelwerkende humane insuline naar een snelwerkende insuline-analoog leidt tot een kleine verbetering van de HbA1c-concentraties. De intra-individuele variatie in glykemie is bij continue subcutane insulinepomptherapie (snelwerkende analoog) beter dan de intra-individuele variatie in glykemie die men kan bekomen met langwerkende insuline-analogen (Pickup 2002).

Continue subcutane insulinetoediening met een insulinepomp (insulinepomptherapie) is volgens de deskundige aangewezen bij:

- patiënten met onvoldoende glykemiecontrole met meerdere injecties per dag;
- patiënten met een voorgeschiedenis van weerkerende hypoglykemieën of die zich niet bewust zijn van een hypoglykemie;
- zwangere patiënten;

- patiënten die zeer gevoelig zijn aan insuline (omdat een pomp beter kan gedoseerd worden dan subcutane injecties);
- patiënten met 'dawn-fenomeen' (deze patiënten kunnen voor 's morgens een hogere basale toediening programmeren om de stijging van de bloedglucoseconcentratie tegen te gaan);
- patiënten die omwille van verwickelingen zoals neuropathie, nefropathie en retinopathie een meer intensieve behandeling van hun diabetes nodig hebben;
- patiënten met meerdere injecties per dag die hebben aangetoond dat ze in staat zijn om de nodige diabetes-zelfzorg aan de dag te leggen met inbegrip van regelmatige glucosemetingen, bijhouden van de hoeveelheid koolhydraten en aanpassen van de insuline. (Scheen 1989)

Contra-indicatie: slechte therapietrouw met pen of onvoldoende aan zelfcontrole doen van de glykemie.

Tenslotte stelt de deskundige bij de aanpak van type 1 diabetes 10 key messages voor:

- Type 1 diabetes is een heterogene aandoening die zich op elke leeftijd kan manifesteren en die snel dient te worden gediagnosticeerd.
- Intensieve behandeling is bij volwassen C-peptidenegatieve patiënten de voorkeursbehandeling.
- Intensieve behandeling is meer dan alleen intensieve insulinothérapie.
- Intensieve behandeling is geassocieerd aan een verhoogd risico op hypoglykemie bij C-peptidenegatieve patiënten maar niet bij patiënten die nog een residuele β -cel functie hebben.
- Bij C-peptidenegatieve patiënten is het risico op hypoglykemie hoger bij lagere HbA1c-concentraties en bij belangrijke schommelingen in de glykemie.
- Bij C-peptidenegatieve patiënten kunnen schommelingen in de glykemie worden gereduceerd door gebruik van langwerkende insuline-analogen of continue subcutane insulinepomptherapie.
- Intensieve behandeling leidt meestal tot gewichtsstijging.
- Targets van glucosecontrole en keuze van insulinepreparaten dienen in samenspraak met de patiënt op een individuele basis te worden beslist.
- Bij de meeste C-peptidenegatieve patiënten kan een HbA1c-concentratie < 7% als target voor glucosecontrole worden voorgesteld.
- Uitstel van optimale glucose controle na klinische diagnose verhoogt het risico op chronische microvasculaire en macrovasculaire complicaties.

1.1.3. Besluiten van de jury

1.1.3.1. Welke insulineschemata?

Alle richtlijnen zijn consistent: intensieve behandeling met multipole insuline-injecties of insulinepomp wordt aanbevolen. Deze aanbeveling is onderbouwd door RCT en meta-analyses van goede kwaliteit (hoogste graad van aanbeveling).

De jury sluit zich, gezien deze bestaande evidentie, aan bij de visie van de deskundige:

Intensieve behandeling van type 1 diabetes volgens de deskundige (deel 1)

- Subcutane insulinebehandeling met insulinepen onder vorm van een basaal-bolusschema of met een insulinepomp.
- Tenminste 4 maal daags (3 preprandiaal, 1 voor het slapen en "zo nodig" meting van de glykemie door de patiënt.)
- Insulinedosisaanpassing door de patiënt in relatie tot de te verwachten inname van voeding en lichaamsinspanning en de gemeten glykemieën.

1.1.3.2. Welke insulines?

Humane insuline versus insuline-analogen

De jury verwijst naar de bestaande richtsnoeren:

Prandiale insuline:

De NICE-richtlijn maakt, op basis van RCT en meta-analyses, geen keuze tussen humane insuline en insuline-analogen

Snelwerkende insuline-analogen moeten worden gebruikt als alternatief voor maaltijdgebonden ongewijzigde insuline:

- wanneer nachtelijke of late interprandiale hypoglykemie een probleem vormt
- bij patiënten bij wie zij zorgen voor een vergelijkbare bloedglucosecontrole zonder het gebruik van snacks tussen maaltijden en wanneer dit nodig of gewenst is. (hoogste graad van aanbeveling).

Volgens AACE Guideline:

Injectie van snelwerkende insuline-analogen (lispro, aspart of glulisine) onmiddellijk voor (of na) elke maaltijd (ontbijt, middag en hoofdavondmaal), intermediair werkende insuline (NPH) of basale/langwerkende analoog (detemir of glargine) bij bedtijd, waarschijnlijk voor het ontbijt en soms bij het middagmaal of tweemaal per dag ('s morgens en 'avonds) (hoogste graad van aanbeveling gebaseerd op goed uitgevoerde RCT).

Volgens CDA richtlijn:

Insuline aspart of insuline lispro als maaltijdgebonden insuline, in combinatie met voldoende basale insuline wordt verkozen boven gewone insuline om de postprandiale glykemische streefwaarden te bereiken en de HbA1c-waarden te verbeteren (matige graad van aanbeveling gebaseerd op RCT of systematische review van matige kwaliteit).

Basale insuline

Langwerkende insuline-analogen worden aanbevolen indien met humane insuline onvoldoende glykemiecontrole bereikt wordt of indien problemen van hypoglykemie optreden (aanbeveling weinig onderbouwd, "expert opinion"). Soms kunnen 2 injecties NPH insuline vervangen worden door 1 injectie van een langwerkende insuline-analoog.

Het gebruik van insuline glargine als basale insuline moet worden overwogen bij goed gecontroleerde patiënten die problemen hebben met het onder controle houden van hun nuchtere plasma glucose-waarden of om nachtelijke hypoglykemie te verminderen (matige graad van aanbeveling gebaseerd op RCT of systematische herziening van matige kwaliteit).

1.1.3.3. Algemeen besluit in het kader van de behandeling van diabetes type 1

De jury is zich bewust van het feit dat diabetes type 1 een psychosociaal sterk belastende aandoening is voor patiënten.

Op basis van RCT en meta-analysen stelt de jury vast dat er tussen humane insuline en insuline-analogen geen verschil van effect is op het HbA1c.

De insuline-analogen hebben bepaalde voordelen zoals minder nachtelijke hypoglykemieën en minder variabiliteit. De langwerkende vormen kunnen de mogelijkheid bieden om 1 in plaats van 2 injecties te moeten geven. Anderzijds zijn de effecten op lange termijn nog onduidelijk (cave: potentiële neveneffecten op lange termijn van insuline glargine) en is de maatschappelijke kost hoger.

De keuze tussen humane insuline en insuline-analogen dient dus gemaakt te worden in functie van andere beschouwingen dan HbA1c zoals levenskwaliteit, compliance, hypoglykemieën, ...

De jury pleit voor de grootst mogelijke flexibiliteit in de keuze tussen humane en analoge insuline (volgens het profiel en de voorkeur van de patiënt).

De jury stelt voor – om nachtelijke hypoglykemie te voorkomen omwille van het werkingsprofiel, de geringere variabiliteit en het gebruikscomfort (de mogelijkheid van één in plaats van twee injecties) – in veel gevallen langwerkende insuline-analogen te gebruiken en wat de kortwerkende betreft de keuze vrij te laten tussen humane en analoge insulines, rekening houdend met nachtelijke en interprandiale hypoglykemie, het gebruik van tussenmaaltijden en het comfort van de patiënt (inspuiten vlak voor de maaltijd).

Tot slot wil de jury toch opmerken dat er zekere reserves tegenover het gebruik van sommige analoge insulines bestaan tijdens zwangerschap en lactatie, hoewel er geen absolute contra-indicaties zijn (zie lijst hieronder).

Analoge insulines tijdens zwangerschap en lactatie:

Insuline Lispro (Humalog en Humalog Mix)

- zwangerschap:
 - geen bijwerkingen (gebaseerd op gegevens van een groot aantal blootgestelde zwangerschappen)
- lactatie: geen reserves

Insuline Aspart (NovoRapid)

- zwangerschap:
 - kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt (geen bijwerkingen; gebaseerd op 161 zwangere patiënten opgevolgd in gerandomiseerde studies)
- lactatie: geen beperkingen

Bifasisch Insuline Aspart (NovoMix)

- zwangerschap:
 - slechts beperkte klinische ervaring
 - geen teratogeniciteit en embryotoxiciteit bij dieren
- lactatie: geen beperkingen

Glulisine (Apidra)

- zwangerschap:
 - voorzichtigheid geboden bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen
 - onvoldoende gegevens beschikbaar over het gebruik bij zwangere vrouwen
 - geen verschil bij vergelijking met humane insuline bij dieren
- lactatie: niet bekend of glulisine in de moedermelk wordt afgescheiden, hoewel insuline in het algemeen niet in de moedermelk terechtkomt en na orale toediening niet wordt geabsorbeerd

Glargine (Lantus)

- zwangerschap:
 - indien noodzakelijk kan het gebruik overwogen worden tijdens de zwangerschap
 - onvoldoende klinische gegevens om risico's uit te sluiten
 - geen directe schadelijke effecten voortkomend uit experimenteel onderzoek bij dieren
- lactatie: niet expliciet tegenaangewezen

Detemir (Levemir)

- zwangerschap:
 - voorzichtigheid geboden bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen
 - geen klinische ervaring tijdens de zwangerschap
 - geen verschil qua embryotoxiciteit en teratogeniciteit bij dieren in vergelijking met humane insuline
- lactatie: voorzichtigheid geboden bij het voorschrijven aan vrouwen in lactatie

Tabel 6: kost per DDD van de verschillende insulines

Werkzaam bestanddeel	Kost/DDD
Humane insuline (snel werkend)	1,00 €
Insuline lispro (snel werkend)	1,10 €
Insuline aspart (snel werkend)	1,10 €
Humane insuline (intermediair werkend)	1,00 €
Humane insuline (combinatie van snel en intermediair werkende)	1,01 €
Insuline lispro (combinatie van snel en intermediair werkende)	1,09 €
Insuline aspart (combinatie van snel en intermediair werkende)	1,09 €
Insuline glargine	1,78 €
Insuline detemir	1,80 €

1.2. Welke randvoorwaarden zijn nodig voor de implementatie hiervan?

De jury meent dat de uitbouw van 'diabetes type 1-zorg' momenteel in België zeer goed is: diabetesconventiecentra, ter beschikking stellen van glucosemeters en strookjes om glykemiebepaling te doen, door de verplichte verzekering voor 100% vergoede insulines, ...

De jury gaat akkoord met de volgende voorstellen van de deskundige:

Intensieve behandeling van type 1 diabetes (deel 2)

- Regelmatige visites in het diabetesconventiecentrum.
- Inhoudelijke en psychologische ondersteuning door een multidisciplinair team (diabetoloog, diabeteseducator, diëtiste, psycholoog, sociaal verpleegkundige, huisarts, apotheker, podoloog).
- Frequente telefonische contacten met leden van dit team zo nodig.
- 3- tot 6-maandelijkse bepaling van de HbA1c-concentratie met feedback naar patiënt.

De jury meent dat de huisarts deel moet uitmaken van het multidisciplinaire team dat inhoudelijke en psychologische ondersteuning biedt. Hij/zij dient dan ook door de diabetoloog en de andere leden van het team betrokken te worden bij de behandeling en op de hoogte gehouden te worden van de toestand van zijn patiënt. (Hij/zij kent de patiënt vaak 'zeer goed', hij/zij kent de familiale en sociale situatie, hij/zij heeft zicht op compliance, ...)

2. Type 2 diabetes, onvoldoende onder controle met maximaal toereerbare dosis orale antidiabetica

2.1. Insuline

2.1.1. Verdient opstarten van insuline of toevoegen van een derde oraal antidiabeticum (OAD) de voorkeur?

Voorafgaandelijke opmerking over het 'derde' oraal antidiabeticum

In de vraagstelling wordt in feite uitgegaan van een combinatie van metformine en een sulfonylureum. Het derde OAD is dan een glitazone (pioglitazone of rosiglitazone).

Repaglinide kan wel in associatie met metformine gebruikt worden, maar is niet vergund voor aanwending in een drievoudige associatie.

Acarbose (niet terugbetaald en reeds besproken in de consensusconferentie over orale antidiabetica) wordt hier niet weerhouden door de bibliografiegroep en experts. Het is in België enkel vergund voor associatie met sulfonylurea (DM T2) en met insuline (DM T1) en niet voor associatie in een drievoudige behandeling.

Ook sitagliptine wordt door de bibliografiegroep en de deskundigen niet besproken. Weliswaar is het product op de Belgische markt gekomen op een ogenblik waarop het slechts vergund was voor de combinatie met metformine, intussen is er evenwel ook een Europese vergunning voor de drievoudige combinatie.

De effecten van de glitazones werden al besproken in een vorige consensustekst over perorale middelen, maar op dat ogenblik waren een aantal gegevens, vooral op de langere termijn, niet bekend. Op de huidige consensusconferentie zijn zij alleen besproken door de deskundigen wat de korte termijneffecten betreft (HbA1c, gewicht en hypoglykemie-incidentie). Over een langetermijneffect werd enkel het behoud van de betacelfunctie aangehaald door een deskundige (ADOPT-studie).

Onbesproken blijven ook de risico's van hartdecompensatie, het risico van versneld calciumverlies uit het bot en (distale) botfracturen (bij vrouwen), de cardiovasculaire effecten op lange termijn (licht gunstig in sommige aspecten voor pioglitazone; cfr PROACTIVE-studie) en de twijfels omtrent de cardiovasculaire veiligheid van rosiglitazone (cfr NISSEN-studie), die in subanalyses van andere studies niet worden bevestigd.

Natuurlijk is de drievoudige perorale therapie slechts een randonderwerp in een consensus over **doelmatig gebruik van insulines**.

2.1.1.1. Gegevens van het literatuuronderzoek

HbA1c

Geen statistisch significante verschillen tussen de associatie van drie orale antidiabetica en de associatie van twee orale antidiabetica plus insuline

GRADE: moderate quality of evidence

Hypoglykemie

Hypoglykemie globaal: statistisch significant minder hypoglykemische episodes bij behandeling met 3 orale antidiabetica vergeleken met twee orale antidiabetica plus insuline (relatief risico= 0.6-0.7)

GRADE: moderate quality of evidence

Nachtelijke hypoglykemie: statistisch significant minder nachtelijke hypoglykemische episodes (3% vs. 9%) met behandeling met drie orale antidiabetica vergeleken met de associatie van twee orale antidiabetica plus insuline

GRADE: moderate quality of evidence

Ernstige hypoglykemie: lage incidentie

GRADE: niet van toepassing

Gewicht

Statistisch significant minder gewichtstoename (tot 1.3 kg) met de combinatie van 2 orale antidiabetica plus insuline vergeleken met de combinatie van 3 orale antidiabetica

GRADE: moderate quality of evidence

Uit de literatuurstudie en de drie weerhouden studies (Schwartz 2003, Rosenstock 2006, Vinik 2007) onthoudt de jury dat er:

- geen verschil aangetoond wordt op het gemiddelde HbA1c tussen het associëren van een derde OAD of het toevoegen van insuline aan de therapie.
- iets minder hypoglykemieën beschreven zijn bij de combinatie 3 OAD. Hierbij was de incidentie van ernstige hypoglykemie te laag om verschillen te meten en werd het verschil zowel in globale incidentie als in de incidentie van nachtelijke hypoglykemieën gezien.
- significant minder gewichtstoename (tot 1,3 kg) bij de combinatie 2 OAD + insuline ten opzichte van 3 OAD.

2.1.1.2. Gegevens aangebracht door de deskundigen

De jury merkt op dat geen van de deskundigen uitsluitsel geeft over de voorliggende vraag en bundelt eerst enkele opmerkingen en bedenkingen van de verschillende deskundigen.

- Alle deskundigen zijn het erover eens dat insuline meestal laatsttijdig opgestart wordt. Dit blijkt eveneens in veel van de besproken studies het geval te zijn (cfr. Inleiding auteursgroep literatuuronderzoek.)
- Momenteel blijft de aanpak nog teveel “**failure driven**” in plaats van “**treat to target**”.
 - “Treat to target” betekent dat men een streefdoel vastlegt voor het HbA1c en zodra men merkt dat dit streefdoel niet gehaald wordt de therapie geïntensifieerd wordt. De nadruk ligt dus op actief opvolgen en optitreren van de therapie.
 - “Failure driven” is een neologisme om het tegenovergestelde te schetsen waarbij de zorgverlener en de patiënt te passief afwachten tot overduidelijk is dat de therapie faalt om dan een nog steeds twijfelende aanpassing te proberen.

- **Kostprijs:**
Insulines zijn per DDD duurder dan OAD (een kost per DDD in 2006 van 1,14 € voor insuline versus 0,37 € voor OAD). Hierbij is wel een uitzondering voor glitazones: rosiglitazone 1,77 € – pioglitazone 2,41 € per DDD, dit is respectievelijk even duur of duurder dan het langwerkende glargine dat in de bovenvermelde studies gebruikt is, met name 1,78 € per DDD.

Opmerking van de jury over deze kostprijs: het aanwenden van insuline bij het falen van een tweevoudige therapie maakt wel zelfcontrole van de glykemie noodzakelijk voor het titreren en opvolgen van de behandeling, wat bijkomende kosten inhoudt.

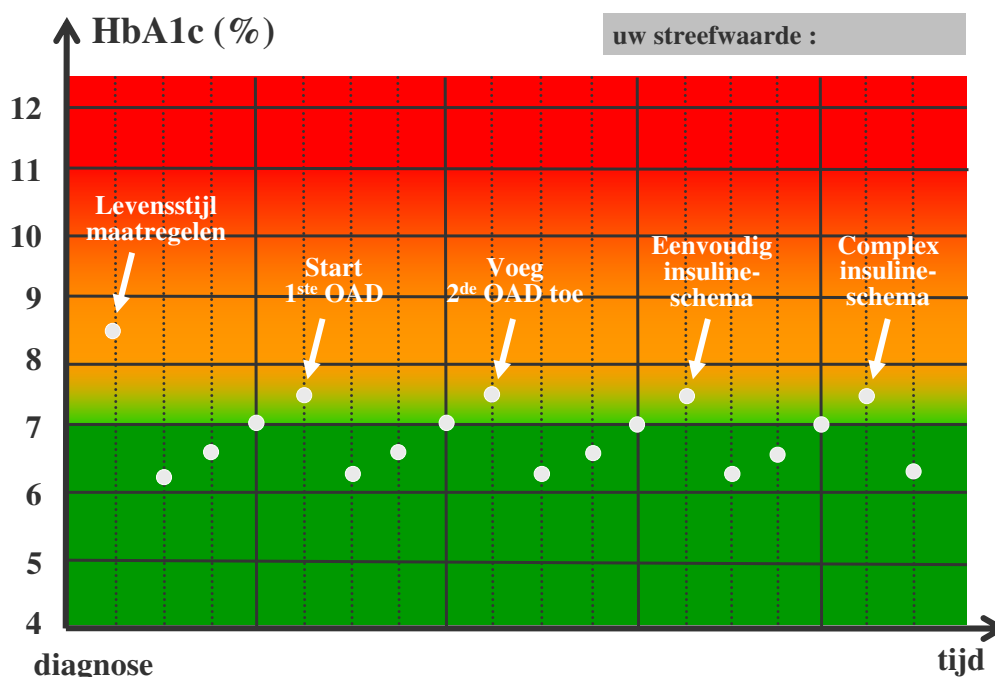
- Uit de resultaten van het Diabetesproject Aalst blijkt dat, op het moment van doorverwijzing voor opstart van insuline, het hernemen van educatie op zich al een gunstig effect geeft op de metabole controle.

2.1.1.3. Besluit

In de filosofie van “treat to target” kiest de jury voor een “**step-upschema**”, waarbij dit zo lang mogelijk verder gezet wordt met als doel het bereiken van een HbA1c < 7%. Aangezien er geen significant verschil werd aangetoond in HbA1c-waarden tussen de associatie van drie orale antidiabetica en de associatie van twee orale antidiabetica plus insuline en gelet op de neveneffecten en de hogere kost per DDD van glitazones, verkiest de jury het **toevoegen van insuline aan twee orale antidiabetica** ondanks een toegenomen risico op hypoglykemie (globaal en nachtelijk).

In dit kader verwijst de jury naar de opmerkingen over de randvoorwaarden betreffende de terugbetalingscriteria (zie vraag 2.1.3)

Figuur 3: Step up aanpak diabetes type 2 (Project Aalst)



Bij type 2 diabetes gaat de productie van insuline door de β -cellen van het pancreas progressief achteruit. Vandaar dat de orale antidiabetica stapsgewijs moeten opgedreven worden, en dat bij de meeste patiënten uiteindelijk ook insulinetherapie zal nodig zijn. Om te vermijden dat men continu achter de trein loopt, en de patiënt gedurende vele jaren met te hoge glykemieën rondloopt, moet men de HbA1c-waarde regelmatig opvolgen (idealiter om de 3 maanden), en de behandeling intensifiëren wanneer de HbA1c boven het streefdoel komt.

Dit noemt men 'treat to target'. In de praktijk ziet men dat dit principe absoluut niet goed wordt toegepast. De orale antidiabetica worden vaak te laat en ondeskundig opgedreven, en, om allerhande redenen, wordt er doorgaans veel te lang gewacht met het opstarten van insuline.

In bijgaande figuur 3 wordt het principe geïllustreerd aan de hand van een kleurenkaartje dat ook aan de patiënten meegegeven kan worden om de evolutie van hun HbA1c te volgen en meteen ook te wijzen op het langdurige en dynamisch progressief karakter van de therapie.

Idealiter wordt het HbA1c om de drie maand gemeten en uitgezet op de curve waarbij de kleuren meteen ook aangeven of het HbA1c binnen de streefwaarden blijft of niet. Telkens de grens van 7,5% overschreden wordt is een aanpassing van de therapie nodig. Telkens wordt, bovenop de bestaande therapie, een stapje meer gezet. Uiteraard blijft educatie de hoeksteen, maar telkens wordt de volgende stap gezet: toevoegen eerste OAD, optitreren dosis tot maximaal, toevoegen tweede OAD, optitreren tot maximale dosis, toevoegen eenvoudig insulineschema en uiteindelijk een complex insulineschema.

**2.1.2. Wat zijn de voor- en nadelen van de verschillende schemata om insuline op te starten?
Wat zijn hierbij de voor- en nadelen van insuline-analogen versus humane insuline?
Heeft het zin om de orale antidiabetica verder te zetten bij het opstarten van insuline?**

2.1.2.1. Wat zijn de voor- en nadelen van de verschillende schemata voor insuline-opstart?

2.1.2.1.1. Gegevens van het literatuuronderzoek

Het literatuuronderzoek leverde een viertal mogelijke schema's op voor opstarten van insuline bij de mensen met diabetes type 2 indien de behandeling met orale antidiabetica onvoldoende blijkt.

Gezien de uitgebreidheid van deze bespreking geeft de jury de belangrijkste elementen ook schematisch weer. Bij het interpreteren van de GRADE classificaties merkt de jury op dat deze vrijwel allemaal 'matig' zijn. Het is om begrijpelijke redenen onmogelijk insulinetherapie geblindeerd te bestuderen, wat in een RCT meteen aanzien wordt als een ernstige methodologische tekortkoming. Bij het ontbreken van gegevens of te lage incidentie zoals bij de hypoglykemie is de GRADE classificatie dan weer 'niet van toepassing'.

Schema 1: Bifasische-insulineschema versus prandiale-insulineschema (Hirao 2007, Holman 2007) – (Bifasisch insuline aspart 30/70 tweemaal daags versus insuline aspart driemaal daags)

HbA1c

Geen statistisch significant verschil tussen bifasisch insulineschema en prandiaal insulineschema.
GRADE: moderate quality of evidence

Hypoglykemie

Hypoglykemie globaal: geen statistisch significant verschil
GRADE: moderate quality of evidence

Nachtelijke hypoglykemie: geen beschikbare gegevens
GRADE: niet van toepassing

Ernstige hypoglykemie: geen enkele patiënt rapporteerde ernstige hypoglykemie
GRADE: niet van toepassing

Gewicht

Statistisch significant minder gewichtstoename (1 kg) met bifasisch insulineschema vergeleken met prandiaal insulineschema.
GRADE: moderate quality of evidence

Uit de literatuurstudie en de weerhouden studies onthoudt de jury dat er met dit toedieningschema:

- Geen statistisch significant verschil op HbA1c
- Statistisch significant minder gewichtstoename (1 kg) met bifasische-insulineschema vergeleken met prandiale-insulineschema.
- Geen statistisch significant verschil op globale hypoglykemie
- Nachtelijke hypoglykemie: geen beschikbare gegevens
- Ernstige hypoglykemie: geen enkele patiënt rapporteerde een ernstige hypoglykemie

Schema 2: Bifasische-insulineschema versus basale-insulineschema (Malone 2004, Raskin 2005, Jacober 2006, Holman 2007) – (bifasische insuline versus glargine/detemir)

HbA1c

Statistisch significant grotere daling (0.3 tot 0.5% verschil) met bifasisch insulineschema, vergeleken met basaal insulineschema.
GRADE: moderate quality of evidence

Hypoglykemie

Hypoglykemie globaal: statistisch significant minder hypoglykemische episodes met basaal insulineschema, vergeleken met basaal insulineschema.
GRADE: moderate quality of evidence

Nachtelijke hypoglykemie: geen statistisch significant verschil.
GRADE: moderate quality of evidence

Ernstige hypoglykemie: slechts één episode werd gerapporteerd.
GRADE: niet van toepassing

Gewicht

Statistisch significant minder gewichtstoename (1.9 tot 2.8 kg minder) met basaal insulineschema, vergeleken met basaal insulineschema..
GRADE: high quality of evidence

Met dit schema is er een:

- Statistisch significante grotere daling van HbA1c (0,3 tot 0,5% verschil) met het bifasische-insulineschema, vergeleken met basale-insulineschema.
- Statistisch significant minder hypoglykemische episodes met basale-insulineschema, vergeleken met bifasische-insulineschema.
- Nachtelijke hypoglykemie: geen statistisch significant verschil.
- Ernstige hypoglykemie: slechts één episode werd gerapporteerd.
- Statistisch significant minder gewichtstoename (1,9 tot 2,8 kg minder) met basale-insulineschema vergeleken met bifasische-insulineschema.

Schema 3: Prandiale-insulineschema versus basale-insulineschema (Bastyr 2000, Holman 2007, Kazda 2005, Landstedt-Hallin 1995)

HbA1c

Statistisch significant grotere daling (0.4 tot 0.8% verschil) met prandiaal insulineschema vergeleken met basaal insulineschema.

GRADE: moderate quality of evidence

Hypoglykemie

Hypoglykemie globaal: minder hypoglykemische episodes met basaal insulineschema, vergeleken met prandiaal insulineschema. In één studie was dit statistisch significant (Holman 2007), in twee andere niet.

GRADE: moderate quality of evidence

Nachtelijke hypoglykemie: geen beschikbare gegevens.

GRADE: niet van toepassing

Ernstige hypoglykemie: geen enkele patiënt rapporteerde ernstige hypoglykemie.

GRADE: niet van toepassing

Gewicht

Statistisch significant minder gewichtstoename (1.1 tot 3.8 kg minder) met basaal insulineschema, in vergelijking met prandiaal insulineschema.

GRADE: moderate quality of evidence

Met dit derde schema is er:

- Statistisch significant grotere daling van HbA1c (0,4 tot 0,8% verschil) met prandiale-insulineschema vergeleken met basale-insulineschema.
- Minder hypoglykemische episodes met basale-insulineschema, vergeleken met prandiale-insulineschema. In één studie was dit statistisch significant (Holman 2007), in twee andere niet.
- Nachtelijke hypoglykemie: geen beschikbare gegevens.
- Ernstige hypoglykemie: geen enkele patiënt rapporteerde een ernstige hypoglykemie.
- Statistisch significant minder gewichtstoename (1,1 tot 3,8 kg minder) met basale-insulineschema in vergelijking met prandiale-insulineschema.

Schema 4: Toedienen van een basale insuline 1 maal per dag. Hierbij werd nagekeken of er een betekenisvol verschil is tussen de toediening 's ochtends of 's avonds. (Fritsche 2003, Philis-Tsimikas 2006, Standl 2006)

HbA1c

Twee studies vinden geen statistisch significant verschil; een andere studie vindt wel een statistisch significant, maar klinisch weinig relevant verschil (0.28% verschil, in het voordeel van toediening 's morgens).

GRADE: moderate quality of evidence

Hypoglykemie

Hypoglykemie globaal: geen statistisch significant verschil.

GRADE: moderate quality of evidence

Nachtelijke hypoglykemie: geen statistisch significant verschil.

GRADE: moderate quality of evidence

Ernstige hypoglykemie: In 2 studies was er geen statistisch significant verschil. In 1 studie waren er slechts 2 events en werd geen statistische toets uitgevoerd.

GRADE: niet van toepassing

Gewicht

Geen statistisch significant verschil.

GRADE: moderate quality of evidence

Dus:

- Twee studies vinden geen statistisch significant verschil op HbA1c; een andere studie vindt wel een statistisch significant, maar klinisch weinig relevant verschil (0,28% verschil in het voordeel van de toediening 's morgens).
- Geen statistisch significant verschil op hypoglykemische episodes en nachtelijke hypoglykemie
- Ernstige hypoglykemie: In 2 studies was er geen statistisch significant verschil. In 1 studie waren er slechts 2 events en werd geen statistische toets uitgevoerd.
- Geen statistisch significant verschil op lichaamsgewicht

De jury merkt ter verduidelijking op dat een van de armen in de studie Philis-Tsimikas 2006 de vergelijking maakte tussen levemir en NPH, waarbij er wel een verschil gevonden werd op het aantal nachtelijke hypoglykemieën. Dit valt echter buiten de vraag over het tijdstip van toediening in het schema met één injectie en wordt elders besproken.

Volgende tabel geeft een samenvatting van de verschillen. Zij tracht enkel de studiegegevens te verduidelijken en heeft uiteraard geen wetenschappelijke waarde, gezien de verschillende schema's niet "head-to-head" vergeleken werden in één studie.

Daling HbA1c	bifasisch	=	prandiaal	>>	basaal _{ochtend}	>	basaal _{avond}
Hypoglykemie	bifasisch	=	prandiaal	>	basaal _{ochtend}	=	basaal _{avond}
Nachtelijke hypo's	geen significante verschillen of beschikbare gegevens						
Ernstige hypo's	geen significante verschillen of te weinig beschikbare gegevens						
gewichtstoename	basaal _{ochtend}	=	basaal _{avond}	<	bifasisch	<	Prandiaal

2.1.2.1.2. Gegevens aangebracht door de deskundigen

Uit de verschillende lezingen van de deskundigen weerhoudt de jury volgende gezamenlijke argumenten.

Enerzijds zijn er onvoldoende studies die voldoende kwaliteitsvol zijn in het vergelijken van verschillende schema's. Anderzijds is het ook zo dat op deze wijze niet alleen de insulines "in se" vergeleken worden, maar eigenlijk ook therapieschema's met alle aspecten ervan: zelfcontrole of afhankelijk van derden, schrik voor of gevaar van hypoglykemieën (specifieke risicosituaties), probleem van forse postprandiale hyperglykemieën versus eerder stabiele dagcurves waar het systeem "fix fasting first" (het in een eerste stap aanpakken van de nuchtere glykemie) kan gebruikt worden.

De deskundigen suggereren het starten met een éénijectiesysteem: "basaal schema" – "fix fasting first". Hierbij geeft men een langwerkende insuline dat men geforceerd optitreert op basis van de nuchtere glykemie.

In het bijzonder dient dit tijdig te gebeuren bij de patiënt die regelmatig educatie krijgt, maar die door de progressieve insulinopenie onder maximale perorale therapie toch een HbA1c bereikt van 7,5% of meer.

De voordelen van dit systeem zijn onder andere: de lagere psychologische drempel gezien het slechts één injectie is en de eenvoud van optitreren op basis van een beperkt aantal metingen (vb. driemaal per week nuchter).

Ook de drempel voor de huisartsen die nog onvoldoende vertrouwd zijn met insuliner therapie kan beïnvloedend lager zijn en hun leercurve zal gezien de eenvoud en duidelijkheid van het protocol sneller optimaal zijn ondanks een eerder beperkt aantal patiënten.

Deze ene injectie is in principe niet maaltijdgebonden wat zowel voor de patiënt die aan zelfzorg doet als diegene die afhankelijk is van derden voor de toediening toch makkelijker is, in het bijzonder voor de mantelzorgers en verpleegkundigen.

Indien het basaal schema ook onvoldoende blijkt na een termijn dan zijn er verschillende mogelijkheden, gaande van bifasische insulines, basaal-prandiaal, ... zoals hierboven beschreven. In deze gevallen dient individueel aangepast te worden naargelang het profiel van de patiënt waarbij de arts maximaal moet proberen de eigenschappen van de verschillende insulines te gebruiken om de specifieke problemen van de betrokken patiënt op te lossen. Zie hiervoor het antwoord op de derde vraag.

2.1.2.1.3. Besluit

Indien insuline dient opgestart te worden dan moet individueel bekeken worden welk schema het beste is. Hierbij wordt rekening gehouden met HbA1c, lichaamsgewicht en hypoglykemie (zoals in de literatuurstudie omschreven) maar ook met de praktische omstandigheden waarin de therapie moet opgestart worden, psychosociale factoren en gebruiksgemak.

Niettemin meent de jury over het algemeen een **step-upschema** te kunnen voorstaan waarbij men, bij het falen van een orale diabetesbehandeling in eerste instantie overstapt naar een behandeling met **één injectie van een basale insuline**. Dit is een eenvoudige vorm van insuliner therapie, die heel doorzichtig is voor arts en patiënt, en gemakkelijk in de eerste lijn, dicht bij de patiënt, kan toegepast worden met minder en dus minder dure zelfcontrole. Op deze manier is de drempel voor het starten van een insuliner therapie wellicht lager en is het treat-to-targetprincipe, de snelle start van insuline bij onvoldoende glykemiecontrole onder perorale therapie, het gemakkelijkst in praktijk te brengen. Deze voordelen wegen op tegen het potentieel van een enigszins betere glykemiecontrole bij een complexere twee- of drie-injectietherapie, die dan meer kans maakt te laat gestart te worden. Door een vroeger opstarten van insuline is de eigen insulinereserve van de diabetespatiënt doorgaans groter wat de stabiliteit van de diabetes in de hand werkt en de kans op slagen van deze therapie verhoogt.

De jury benadrukt dat dit perfect kan worden toegepast in de eerste lijn.

2.1.2.2. Wat zijn de voor- en nadelen van insuline-analogen versus humane insuline?

2.1.2.2.1. Gegevens van het literatuuronderzoek

(Yki-Yärvinen 2000, Fritsche 2003, Riddle 2003, Massi Benedetti 2003, Eliaschewitz 2006, Hermanssen 2006, Philis-Tsimikas 2006, Yki-Järvinen 2006, Pan 2007)

HbA1c

7 studies vinden geen statistisch significant, noch klinisch relevant verschil (verschil in HbA1c +/- 0.1%). 2 studies vinden een statistisch significant verschil van respectievelijk 0.22 en 0.4% in het voordeel van insuline glargine in vergelijking met insuline NPH.

GRADE: moderate quality of evidence

Hypoglykemie

Hypoglykemie globaal: 3 van 9 studies vinden een statistisch significant verschil in het voordeel van langwerkende insuline analogen. De andere 6 studies tonen een niet statistisch significant verschil in het voordeel van insuline-analogen.

GRADE: moderate quality of evidence

Nachtelijke hypoglykemie: Minder hypoglykemische episodes (relatief risico ongeveer 0.5) met langwerkende insuline-analogen in vergelijking met insuline NPH.

GRADE: moderate quality of evidence

Ernstige hypoglykemie: Eén studie vindt een statistisch significant verschil in het nadeel van humane insuline (5 vs 28 hypoglykemische episodes na 24 weken). Deze studie includeerde uitsluitend Aziatische patiënten. In de andere studies wordt de incidentie van ernstige hypoglykemie niet gerapporteerd (N=2), is er geen statistische toets (N=4) of is er een lage incidentie zonder statistisch significant verschil (N=2).

GRADE: Low quality of evidence

Gewicht

In de meeste studies wordt geen statistisch significant verschil gevonden tussen de behandelingsgroepen.

GRADE: moderate quality of evidence

Op het vlak van metabole controle werd in de vermelde publicaties geen verschil gevonden op het HbA1c tussen het gebruik van langwerkende insuline-analogen en NPH insuline.

Ook in de evolutie van het lichaamsgewicht was er geen verschil tussen beide vermelde groepen.

Het belangrijkste element in deze vraag is dat van de hypoglykemieën. Deze werden op drie vlakken bestudeerd: globaal, de nachtelijke en de ernstige (hulp van derden noodzakelijk).

Op vlak van het globaal voorkomen van hypoglykemie vonden 3 van de 9 studies een statistisch significant verschil ten voordele van de insuline-analogen, de overige 6 studies tonen een niet-significant verschil.

Nachtelijke hypoglykemieën zijn duidelijk minder frequent (RR 0,5) bij het gebruik van langwerkende analogen versus NPH insuline.

De incidentie van ernstige hypoglykemieën is in de geraadpleegde literatuur moeilijk te evalueren gezien slechts één studie (met Aziatische patiënten) deze gegevens voldoende kwaliteitsvol rapporteerde. Hierbij was er een significant verschil ten voordele van de langwerkende insuline-analogen. De overige studies rapporteerden niet (n=2), of de incidentie was laag waardoor geen significant verschil aangetoond kon worden (n=2) of werden de gegevens omtrent ernstige hypoglykemie niet statistisch getoetst (n=4).

2.1.2.2.2. Gegevens aangebracht door de deskundigen

De verschillende deskundigen brengen verschillende aspecten aan die als voor- of nadeel kunnen gezien worden bij het gebruik van insuline-analogen ten opzichte van humane insulines.

Deze aspecten overlappen soms. Dit verslag tracht deze te bundelen volgens onderwerp.

Kostprijs:

De kostprijs per DDD voor humane insulines is ongeveer 1 euro, zowel voor de kort- als voor de langwerkende.

De snelwerkende analogen kosten ongeveer 1,10 euro per DDD, terwijl de trage analogen 1,80 euro per DDD kosten.

Fix Fasting First

In het kader van “fix fasting first”, waarbij men geforceerd een langwerkende insuline optitreert op basis van de nuchtere glykemie, moet een nuchtere glykemie van 100 tot 125 mg/dL nagestreefd worden om een HbA1c te bereiken van 7 à 7,5%. Dit houdt risico's in op hypoglykemie waarbij vooral de nachtelijke hypoglykemie beangstigend is. Dit demotiveert de patiënt verder te gaan en men loopt het risico het target niet te bereiken.

Verschillende deskundigen menen dat het minder frequent voorkomen van nachtelijke hypoglykemieën bij langwerkende analogen een reden is om zometeen met analogen te starten dan toch snel te kunnen overschakelen naar analogen indien een nachtelijke hypoglykemie optreedt.

Onmiddellijk opstarten met analoge langwerkende insulines zou moeten mogelijk zijn bij klinisch evidente risicogroepen zoals oudere patiënten, patiënten zonder mantelzorg gedurende de nacht, ...

Postprandiale piek

In eerste instantie is dit veel minder van belang in het voorgestelde step-upschema. Eenmaal multiple injecties insuline toegediend moeten worden, kan het ook bij type 2-patiënten zinvol zijn om met een snelwerkend analoog te kunnen werken. Een voorbeeld hierbij is de patiënt die een langwerkende basale insuline gebruikt, waar na verloop van tijd het HbA1c stijgt en bij dagcurves blijkt dat dit vooral postprandiaal is na de hoofdmaaltijd. In dit geval zou een keuze voor een bijkomende injectie met een snelwerkend analoog preprandiaal logisch zijn.

Bijwerkingen op lange termijn

Zoals een deskundige vermeldde, bestaat er voor insuline-analogen nog geen lange termijn farmacovigilantie en is het mogelijk dat momenteel nog niet gekende bijwerkingen vastgesteld worden.

2.1.2.2.3. Besluit

Aangezien de beschikbare wetenschappelijke evidentie geen verschil aantoont in het effect op HbA1c tussen humane insuline en insuline-analogen en gelet op het feit dat insuline-analogen duurder zijn dan humane insuline, **opteert de jury om in een eerste fase humane insuline te gebruiken.**

Dit neemt niet weg dat de jury zich bewust is van een verschil in nevenwerkingen tussen beide types (enkele symptomatische hypoglykemieën minder per jaar met insuline-analogen) en van het feit dat voor bepaalde patiëntengroepen het aangewezen is om met insuline-analogen te beginnen omwille van hun psychosociale context.

- Snelle analogen hebben zin als een postprandiale glykemiepiek met humane insulines onvolgende opgevangen wordt, of als de levensstijl van de patiënt meer flexibiliteit vraagt dan mogelijk met humane snelle insulines omwille van hun te langdurige werking tegenover postprandiale glykemiepiek.

- Trage analogen hebben voordeel omwille van het kunnen injecteren op gelijk welk tijdstip van de dag en indien de patiënt problemen heeft met het optimaliseren van de nuchtere glykemie omwille van gereduceerd risico op nachtelijke hypoglykemieën bij geforceerde titratie.

2.1.2.3. Heeft het zin om de orale antidiabetica verder te zetten bij het opstarten van insuline?

2.1.2.3.1. Gegevens van het literatuuronderzoek

In de literatuurstudie zijn verschillende insulineschema's bestudeerd, waarbij telkens de vergelijking werd gemaakt tussen het al dan niet verder zetten van de OAD.

In het kader van de huidige vraag zijn vooral deze studies van belang die een bepaald insulineschema vergelijken met hetzelfde schema + OAD, dit past ook best in het al besproken "step-upschema" bij een "treat-to-target aanpak".

De jury bespreekt de verschillende literatuurgegevens zoveel mogelijk volgens stijgende complexiteit.

Goudswaard 2004:

HbA1c

Grotere daling (0.3% verschil) met de combinatie van insuline NPH 1x/d 's avonds plus orale antidiabetica vergeleken met insuline NPH 1x/d 's avonds in monotherapie

GRADE: moderate quality of evidence

Hypoglykemie

Hypoglykemie globaal: geen statistisch significante verschillen tussen beide groepen

GRADE: moderate quality of evidence

Nachtelijke hypoglykemie: niet gerapporteerd

GRADE: niet van toepassing

Ernstige hypoglykemie: geen episodes in beide groepen

GRADE: niet van toepassing

Gewicht

Geen statistisch significante verschillen tussen beide behandelingsgroepen

GRADE: moderate quality of evidence

In deze studie bleek er een grotere daling te zijn van het HbA1c (ongeveer 0,3%) met de combinatie NPH insuline 's avonds plus behoud van de OAD ten opzichte van NPH insuline 1 injectie in monotherapie. Hierbij was er geen verschil in incidentie van hypoglykemieën of op het lichaamsgewicht.

HbA1c

In een meta-analyse van 7 RCT's met in totaal 630 patiënten werden geen statistisch significante verschillen gevonden. In een bijkomende RCT met 211 patiënten werd een statistisch significant voordeel van de combinatiebehandeling (insuline basaal 1x/d 's avonds plus orale antidiabetica) gevonden; een tweede RCT daarentegen vond een statistisch significant voordeel van behandeling met insuline 2x/d alleen.

GRADE: low quality of evidence

Hypoglykemie

Hypoglykemie globaal: de meeste RCT's (N=8) rapporteren geen statistische toets voor deze uitkomst. In een RCT's met 211 patiënten werd een lagere incidentie van hypoglykemie vastgesteld met de combinatie van insuline basaal 1x/d 's avonds en orale antidiabetica (RR= 0.35).

GRADE: moderate quality of evidence

Nachtelijke hypoglykemie: niet gerapporteerd

GRADE: niet van toepassing

Ernstige hypoglykemie: niet gerapporteerd

GRADE: niet van toepassing

Gewicht

Geen statistisch significante verschillen tussen de groepen

GRADE: moderate quality of evidence

Deze studies onderzochten het tweemaal daags toedienen van insuline versus het eenmaal daags insuline met behoud van OAD.

Hierbij vond men geen significant verschil op HbA1c tussen beide groepen.

Er was zeer weinig informatie over het verschil in aantal hypoglykemieën, waarbij slechts één studie een iets lagere incidentie vond in de groep insuline + OAD.

Er was geen verschil in evolutie van het lichaamsgewicht tussen beide groepen.

De jury besluit uit bovenvermelde studies te kunnen kiezen voor het **verder zetten van OAD bij opstarten van insuline in een 1-injectieschema**. Er is immers een betere metabole controle (HbA1c) die dan weer evenwaardig is met wat bereikt wordt in een 2-injectieschema. Er is weinig tot geen verschil op de andere einddoelen.

HbA1c

Grotere daling (tot 0.6%) met de combinatie van insuline mix 2x/d plus orale antidiabetica, vergeleken met insuline mix 2x/d alleen

GRADE: moderate quality of evidence

Hypoglykemie

Hypoglykemie globaal: geen significante verschillen tussen de behandelingsgroepen

GRADE: moderate quality of evidence

Nachtelijke hypoglykemie: niet gerapporteerd

GRADE: niet van toepassing

Ernstige hypoglykemie: trad in geen van beide groepen op

GRADE: niet van toepassing

Gewicht

- In twee RCT's blijkt behandeling met insuline alleen te leiden tot een kleinere gewichtstoename dan de combinatie van een glitazon met insuline (verschil 1.1 tot 1.8 kg, statistisch significant verschil).

- In een RCT werd geen statistisch significant verschil gevonden tussen insuline plus metformine en insuline alleen.

GRADE: moderate quality of evidence

Deze studies beschrijven een al ingewikkelder schema met de vergelijking tussen tweemaal daags een insulinemix met al dan niet verder zetten van de OAD.

Ook hier werd een grotere daling gezien van het HbA1c indien de OAD behouden werden.

Er was geen verschil op de incidentie van hypoglykemie en er werd enkel verschil gezien in de evolutie van het lichaamsgewicht indien het OAD een glitazone betrof (+ 1,1 à 1,8 kg).

Goudswaard 2004

HbA1c

Grotere daling (0.15% verschil) met meerdere insuline injecties per dag (basaal NPH 's avonds + prandiaal) vergeleken met insuline NPH 1x/d 's avonds (basaal) plus orale antidiabetica.

GRADE: moderate quality of evidence

Hypoglykemie

Hypoglykemie globaal: geen statistisch significante verschillen tussen beide groepen

GRADE: moderate quality of evidence

Nachtelijke hypoglykemie: niet gerapporteerd

GRADE: niet van toepassing

Ernstige hypoglykemie: niet gerapporteerd

GRADE: niet van toepassing

Gewicht

Minder gewichtstoename (1.1 kg) met de combinatie van insuline 1x/d 's avonds plus orale antidiabetica vergeleken met meerdere insuline-injecties per dag (basaal NPH 's avonds + prandiaal)

GRADE: moderate quality of evidence

- Meerdere injecties versus 1 injectie 's avonds + OAD: iets gunstiger voor meerdere injecties (matig).
- Meerdere injecties versus 1 injectie 's ochtends + OAD: iets gunstiger voor meerdere injecties (matig).

2.1.2.3.2. Gegevens aangebracht door de deskundigen

De kost per DDD is hoger voor insuline dan voor OAD (behalve voor glitazones). De jury onthoudt dat, indien er een zelfde of een beter effect is op HbA1c bij het behouden van OAD bij het opstarten van insuline, dit bovendien op basis van de gunstigere prijs dient overwogen te worden gezien op deze wijze minder insuline zal nodig zijn.

In de meeste besproken studies is de baseline HbA1c bij de opstart van insuline hoger dan wat door de richtsnoeren aanbevolen wordt. Dit betekent dat de β -cellen op dat moment al verder uitgeput zijn en er in ieder geval een hogere hoeveelheid insuline zal nodig zijn. Indien men volgens het principe "treat to target" tijdig insuline opstart, zal de residuele β -celfunctie nog beter zijn en is op dat moment het nut van verder geven van OAD, zowel metformine als sulfonylurea, wellicht hoger dan in voormelde studies aangetoond.

De redenering van de deskundigen is dat waarschijnlijk meer winst op HbA1c te bereiken is door het verder geven van OAD bij opstarten van insuline dan in voormelde studies aangetoond.

Het feit dat er nog steeds te lang gewacht wordt vooraleer insuline op te starten, blijkt ook uit commentaar van andere deskundigen.

2.1.2.3.3. Besluit

De jury behoudt de voorkeur voor een step-upschema zoals hoger uitgelegd volgens het principe "treat to target". Deze keuze is gebaseerd op de richtsnoeren, het voorliggend literatuuronderzoek, de opmerkingen van de deskundigen en de gunstige kostenanalyse.

Dit betekent dat, telkens het doelwit van HbA1c niet voldoende bereikt wordt, een volgende stap gezet wordt in de behandeling: educatie en levensstijlmaatregelen → OAD → combinatie 2 OAD → insuline starten met behoud van OAD → tenslotte opstarten multipel injectiesysteem.

Opmerking van de jury: de combinatie rosiglitazon met insuline is volgens de "Summary of Product Characteristics" (SPC) tegenaangewezen. Pioglitazon is vergund voor gebruik "in combinatie met insuline bij patiënten met type 2 diabetes met onvoldoende glykemische controle tijdens insulinebehandeling voor wie metformine niet aangewezen is wegens contra-indicaties of intoleranties".

2.1.3. Welke randvoorwaarden zijn nodig voor de implementatie hiervan?

2.1.3.1. Gegevens van het literatuuronderzoek

Deze vragen kunnen niet beantwoord worden op basis van het voorliggend literatuuronderzoek gezien dit zich toegespitst heeft op de andere vragen, in het bijzonder de effecten van de medicamenteuze behandeling op HbA1c, hypoglykemieën en lichaamsgewicht.

Er is geen literatuurstudie gebeurd rond randvoorwaarden.

2.1.3.2. Gegevens aangebracht door de deskundigen

De verschillende experts hebben dit onderwerp uitgebreid besproken of aangehaald en dit vanuit verschillende projecten rond diabetes in de eerste lijn.

Omwille van de leesbaarheid worden de verschillende aangehaalde opmerkingen verwerkt in één tekst.

Primordiaal blijft dat alle betrokkenen, zorgverleners uit de verschillende disciplines en patiënten, de huidige richtlijnen en streefwaarden voor onder andere HbA1c kennen en implementeren. Het verhogen van de kennis hieromtrent bij patiënten resulteert in “empowerment” van de patiënt.

Implementatie vereist dat er voldoende ervaring is met optitreren van de verschillende klassen orale medicijnen en van de insulines.

Hierbij pleit de jury voor een zorg waarin de patiënt centraal staat en volgens het subsidiariteitsprincipe deze zorg kan halen waar deze het makkelijkst bereikbaar is, een zorg die beantwoordt aan de huidige richtlijnen en waarbij de samenwerking van de verschillende disciplines op het individueel traject van de patiënt voldoende ondersteund wordt door de overheid. De zorg wordt zo verdeeld over de schouders van patiënten en verschillende hulpverleners, een principe dat internationaal gekend is als “shared care model”.

Educatie dient voorzien te worden aan de basis van de “diabetespiramide” (zie figuur hieronder): bij die mensen waar de diagnose diabetes gesteld wordt, bij diegenen die behandeld worden met orale antidiabetica en dus niet enkel in de conventieteams.

Hierbij lijkt een educator, ter beschikking gesteld op locoregionaal niveau, een meerwaarde gezien hiermee de expertise niet versnipperd raakt en er maximaal kan ingespeeld worden op de noden van de patiënt ook en vooral in de stadia die voorafgaan aan de insuline-opstart, zelfs vanaf het ogenblik van het stellen van de diagnose diabetes.

Deze educator kan aangevuld worden met referentieverpleegkundigen diabetes die binnen de bestaande nomenclatuur dan eerder een praktische taak toegemeten worden in de begeleiding van diabetici die op insulinetherapie staan.

De manier waarop dit regionaal succesvol gerealiseerd wordt lijkt variabel. Het kan zinvol zijn deze te enten op de bestaande structuren en projecten binnen de eerste lijn. De besproken projecten hebben als gemene deler dat er enerzijds nood is aan het ter beschikking stellen van een coördinator om de verschillende zorgverleners en de patiënt bij te staan en om het protocol met regionale taakafspraken te helpen opstellen en opvolgen en anderzijds nood aan coaching vanuit de tweede lijn (“teach the teacher”).

Een degelijke kwaliteitsevaluatie kan alle betrokken zorgverleners en patiënten feedback bezorgen.

Zelfcontrole materiaal moet eventueel tijdelijk maar tijdig aangeboden worden op het moment dat het zinvol of nodig is, bijvoorbeeld bij grondige wijziging van de perorale behandeling of - indien maximale orale therapie - bij het overwegen en al dan niet opstarten van insulinetherapie.

2.1.3.3. Besluit

De jury sluit zich aan bij de deskundigen.

Momenteel bestaan er verschillende multidisciplinaire projecten rond diabetes type 2, waarbij deze meestal afhankelijk zijn van het vrijwillig engagement van de betrokkenen.

Er is nood aan een structurele ondersteuning met coördinatie en educatie met kwaliteitsevaluatie van de werking.

Er is nood aan opleiding en methodologie tot implementatie van de huidige aanbevelingen voor goede medische praktijkvoering bij de verschillende hulpverleners.

Indien het kennisniveau van patiënten door middel van educatie kan verhoogd worden, zal dit ook tot “empowerment” van de persoon met diabetes leiden zodat deze meer “partner” in de zorg wordt dan patiënt (“lijdende”).

De diabetespatiënt heeft recht op een traject van zorg volgens het subsidiariteitsprincipe met voldoende kennis van zaken bij betrokken zorgverleners.

Zelfcontrolemateriaal is absoluut noodzakelijk vanaf het ogenblik dat het gebruik van insuline overwogen wordt.

Een persoon bij wie de diagnose diabetes gesteld wordt, heeft vanaf dat moment al recht op grondige educatie die regelmatig kan herhaald worden verder in de evolutie van de aandoening, waarbij telkens ingespeeld moet worden op de vragen en op de blinde vlekken van de patiënt.

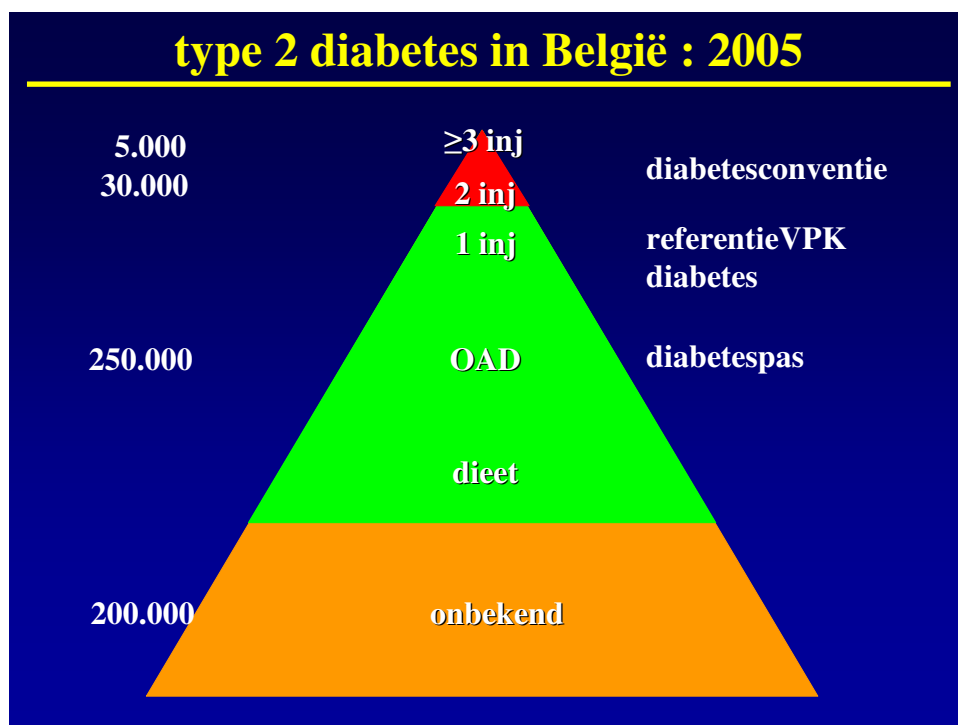
Er moet, bij initiatieven rond diabeteszorg, een goede begeleiding zijn vanuit de tweede lijn, waarbij deze vooral de taak van coach van de andere zorgverleners moet opnemen ("teach the teacher") zodat de subsidiariteit ten volle kan waargemaakt worden.

Locoregionale taakafspraken kunnen goed verlopen indien een coördinator vrijgesteld wordt om deze te helpen opstellen en op te volgen, en dit voor de verschillende actoren. Het is evident dat dit binnen een (h)echt multidisciplinair karakter dient te gebeuren waarin de patiënt en de huisarts als beheerder van het Globaal Medisch Dossier centraal staan.

In de bijlagen neemt de jury het protocol van het Diabetes project Aalst op, dat nuttig kan zijn bij het uitwerken van regionale afspraken. Een praktisch resumé ervan wordt tevens toegevoegd.

Elk project rond diabetes moet de kans nemen om aan grondige kwaliteitsevaluatie en –bewaking te doen, waarbij ruimte is voor bijsturing telkens een kwaliteitscirkel voltooid is.

Figuur 4



2.2. Exenatide

2.2.1. Kan exenatide als alternatief voorgesteld worden voor insuline-opstart?

2.2.1.1. Gegevens van het literatuuronderzoek

Insuline-naïeve patiënten – Toevoegen van insuline versus toevoegen van exenatide (Amori 2007)

HbA1c

Geen statistisch significant verschil tussen insuline en exenatide.

GRADE: moderate quality of evidence

Hypoglykemie

Hypoglykemie globaal: geen statistisch significant verschil.

GRADE: moderate quality of evidence

Nachtelijke hypoglykemie: geen gegevens

GRADE: niet van toepassing

Ernstige hypoglykemie: lage incidentie, geen statistische toets.

GRADE: niet van toepassing

Gewicht

Statistisch significant minder gewichtstoename (4.8 kg) met exenatide in vergelijking met insuline

GRADE: moderate quality of evidence

De betrokken studies tonen geen significant verschil op HbA1c tussen opstarten van insuline of exenatide in toevoeging van metformine en sulfonylurea.

Het aantal hypoglykemieën is globaal gezien gelijk.

Er is een significante daling van het lichaamsgewicht bij introductie van exenatide in vergelijking met het toevoegen van insuline (tot 4,8 kg).

De vermelde studies rapporteren belangrijke gastro-intestinale nevenverschijnselen (nausea, braken, diarree: resp. RR 3,17, 3,52 en 2,27)

2.2.1.2. Gegevens aangebracht door de deskundige

Exenatide kan een alternatief zijn voor insuline-opstart, liefst bij een obese type 2, een initieel HbA1c < 9% en een nog niet te lang geleden gestelde diabetesdiagnose, wat kan verwijzen naar nog voldoende endogene β -cel reserve.

De, weliswaar frequente, gastro-intestinale neveneffecten blijken uiteindelijk toch maar bij <4% van de patiënten een reden te zijn om de behandeling te stoppen.

2.2.1.3. Besluit

Er is geen voordeel op het HbA1c bij toevoegen van exenatide in vergelijking met het opstarten van insuline.

Daarenboven is het werkingsmechanisme van exenatide pas vrij recent ontdekt en de onschadelijkheid niet aangetoond.

Er zijn tot nu toe enkel effecten op korte termijn bekend, de effecten op diabetesverwickelingen op lange termijn zijn nog te bestuderen, evenals neveneffecten op lange termijn.

Harde eindpunten op het vlak van de mortaliteit zijn uiteraard nog niet gekend.

De behandeling met exenatide vergt twee injecties per dag. Hierbij dient nog geëvalueerd te worden in hoeverre dit aanvaardbaar is voor de patiënt en niet een even grote of grotere drempel geeft als voor het opstarten met één injectie insuline.

De jury merkt op dat exenatide een hoge prijs per DDD heeft. Gezien de dosis niet dient getitreerd te worden, is er mogelijk minder omkadering en zelfcontrole materiaal nodig.

Uiteindelijk zal toch insuline moeten gebruikt worden indien het therapiedoel niet bereikt wordt.

Bij (zeer) obese patiënten die onvoldoende gewichts daling bereikt hebben met 'lifestyle'-verandering **zou exenatide een beperkte plaats kunnen hebben** in de behandeling als add-on bij een behandeling met 2 OAD (metformine en sulfonylureumderivaten) in de maximaal aanvaardbare dosis indien het HbA1c niet hoger ligt dan 9%.

2.2.2. Kan insuline of exenatide opgestart worden in de eerste lijn? Welke randvoorwaarden zijn nodig voor de implementatie hiervan?

2.2.2.1. Kan insuline of exenatide opgestart worden in de eerste lijn?

2.2.2.1.1. Gegevens van het literatuuronderzoek

Deze vragen kunnen niet beantwoord worden op basis van het voorliggend literatuuronderzoek gezien dit zich toegespitst heeft op de andere vragen.

2.2.2.1.2. Gegevens aangebracht door de deskundige

Exenatide: kan opgestart worden in eerste lijn. De dosis is op voorhand vastgelegd en ingewikkelde titratieschema's zijn niet nodig.

Insuline: insuline-opstart in eerste lijn is mogelijk. Dit werd door de huisarts minder gedaan gezien de schrik voor hypo's en de drempel van het injecteren. De zorgverleners in de eerste lijn dienen het verschil tussen type 1 en type 2 diabetes op vlak van optreden van hypoglykemieën duidelijk te kennen. Mits een goed protocol over het kiezen van een insulineschema, de manier van optitreren, mits ondersteuning door diabeteseducatoren en indien nodig supervisie door de tweede lijn, is dit realiseerbaar. Eenmaal deze drempel over en de leercurve doorgemaakt is, wordt het makkelijker om dit vroeg genoeg op te starten.

2.2.2.1.3. Besluit

Het **opstarten door de huisarts** van **insuline** is **wenselijk** en van **exenatide mogelijk** gezien het relatief grote aantal patiënten dat momenteel pas na lang aarzelen op insuline geplaatst wordt als de HbA1c waarde al fors ontspoord is.

2.2.2.2. Welke randvoorwaarden zijn nodig voor de implementatie hiervan?

Voor randvoorwaarden voor het opstarten van exenatide: zie besluit over de randvoorwaarden bij het opstarten van insuline met dit verschil dat de 'optitratie' niet nodig is.

De terugbetalingsvoorwaarden van exenatide dienen aangepast te worden aan de realistische klinische situaties. Hiermee bedoelt de jury: niet vergoeden indien HbA1c \geq 9,0% of de vergoeding niet verlengen indien na een therapie van één jaar HbA1c \geq 7,5%.

3. Type 2 diabetes, onvoldoende onder controle met 1 insuline-injectie in combinatie met orale antidiabetica

3.1. Hoe bouwt men best verder op de ingestelde behandeling: welk insulineschema/insulines nodig?

3.1.1. Moet therapie met OAD worden verder gezet bij uitbouw van de insulinetherapie?

3.1.1.1. Gegevens van het literatuuronderzoek

Er werden geen studies gevonden van voldoende kwaliteit.

3.1.1.2. Gegevens aangebracht door de deskundige

Type 2-diabetici lijden jammer genoeg vaak aan overgewicht, zelfs aan obesitas. Het lijkt dus redelijk, zonder dat dit echter aangetoond werd en ook zonder onontbeerlijk te zijn, dat, bij het starten van een insulinebehandelingsschema, men de medicatie die de afgifte van insuline stimuleert, stopzet (sulfonylurea of gliniden) maar dat men metformine behoudt om gewichtsverlies te bevorderen of tenminste gewichtstoename te beperken.

3.1.1.3. Besluit

Metformine is het enige intensief bestudeerde orale antidiabeticum dat geen gewichtstoename veroorzaakt. Het lijkt dan ook logisch om een behandeling met dit middel voort te zetten bij patiënten die aan overgewicht lijden. Een sulfonylureumderivaat zal meestal gestopt worden bij de overgang naar een multiple injectieschema.

Opmerking van de jury: de combinatie rosiglitazon met insuline is volgens de SPC tegenaangewezen. Pioglitazon is vergund voor gebruik "in combinatie met insuline bij patiënten met type 2 diabetes met onvoldoende glykemische controle tijdens insulinebehandeling voor wie metformine niet aangegeven is wegens contra-indicaties of intoleranties".

3.1.2. Welk soort insuline geniet de voorkeur; humaan of analoog?

Zoals reeds gesteld zijn er verschillende types insuline beschikbaar:

- "prandiale" (of snelwerkende) insuline (ofwel van het humane type, ofwel van het analoge type: lispro, aspart, glulisine)
- "basale" insuline (ofwel van het type NPH, ofwel van het analoge type: glargine of detemir)

3.1.2.1. Gegevens van het literatuuronderzoek

a) Niet-insuline-naïeve patiënten - Insuline-analogen versus humane insulines

Langwerkende insuline-analogen versus NPH insuline (Massi Benedetti 2003, Raslova 2004, Rosenstock 2001)

HbA1c

Geen statistisch significant verschil tussen langwerkende insuline-analogen en insuline NPH 1-2x/d.
GRADE: moderate quality of evidence

Hypoglykemie

Hypoglykemie globaal: geen statistisch significant verschil.
GRADE: high quality of evidence

Nachtelijke hypoglykemie: statistisch significant minder hypoglykemische episodes met langwerkende insuline-analogen, vergeleken met insuline NPH.
GRADE: moderate quality of evidence

Ernstige hypoglykemie: lage incidentie in beide groepen, zonder statistische toets.
GRADE: niet van toepassing

Gewicht

2 studies tonen een statistisch significant verschil (tot 1 kg) in het voordeel van langwerkende insuline-analogen, een andere studie toont geen statistisch significant verschil.
GRADE: Moderate quality of evidence

Bifasische kortwerkende insuline-analogen versus NPH insuline (Christiansen 2003)

HbA1c

Geen statistisch significant verschil tussen bifasische kortwerkende insuline-analogen 2x/d en insuline NPH 2x/d
GRADE: moderate quality of evidence

Hypoglykemie

Hypoglykemie globaal: geen statistisch significant verschil
GRADE: moderate quality of evidence

Nachtelijke hypoglykemie: geen gegevens.
GRADE: niet van toepassing

Ernstige hypoglykemie: geen gegevens.
GRADE: niet van toepassing

Gewicht

Geen gegevens
GRADE: niet van toepassing

Kortwerkende insuline-analogen versus kortwerkende humane insuline (Vignati 1997, Bastyr and Huang 2000, Bretzel 2004, Dailey 2004, Raslova 2004, Rayman 2007)

HbA1c

Geen verschillen: 4 studies tonen geen statistisch significant verschil tussen kortwerkende insuline-analogen en kortwerkende humane insuline; 1 studie vindt een statistisch significant doch geen klinisch relevant verschil van 0.16% in het voordeel van insuline glulisine.

GRADE: moderate quality of evidence

Hypoglykemie

Hypoglykemie globaal: geen statistisch significant verschil

GRADE: moderate quality of evidence

Nachtelijke hypoglykemie: 1 studie vindt een statistisch significant verschil in het voordeel van insuline glulisine; 3 andere studies vinden een niet statistisch significant verschil in het voordeel van kortwerkende insuline-analogen vergeleken met kortwerkende humane insuline.

GRADE: moderate quality of evidence

Ernstige hypoglykemie: niet gerapporteerd (N=2) of geen statistische toets (N=2) of lage incidentie zonder statistisch significant verschil (N=2)

GRADE: niet van toepassing

Gewicht

Onvoldoende data

GRADE: niet van toepassing

b) Niet-insuline-naïeve patiënten – Voorkeur voor een bepaalde insuline-analoog? (Niskanen 2004)

HbA1c

Statistisch significant grotere daling (0.14% verschil) met bifasisch insuline lispro 25/75 2x/d in vergelijking met bifasisch insuline aspart 2x/d.

GRADE: moderate quality of evidence

Hypoglykemie

Hypoglykemie globaal: geen statistisch significante verschil.

GRADE: moderate quality of evidence

Nachtelijke hypoglykemie: geen gegevens.

GRADE: niet van toepassing

Ernstige hypoglykemie: lage incidentie, geen statistische toets.

GRADE: niet van toepassing

Gewicht

Geen gegevens

GRADE: niet van toepassing

Samengevat onthoudt de jury over invloed op HbA1c, optreden van hypoglykemieën en gewichtsevolutie:

HbA1c: De meeste studies in dit literatuuronderzoek rapporteren de veranderingen in HbA1c als belangrijkste uitkomst voor werkzaamheid. De verschillen in HbA1c tussen verschillende behandelingen met insuline zijn klinisch te weinig belangrijk om doorslaggevend te zijn bij de keuze van een behandeling. Bij het kiezen van een behandeling spelen ook andere factoren een belangrijke rol: o.a. de praktische haalbaarheid van de behandeling en het risico van hypoglykemische episodes.

Hypoglykemie: Een klinisch voordeel van het gebruik van de insuline-analogen dat uit de studies blijkt, is een lagere incidentie van nachtelijke hypoglykemie (vnl. met langwerkende insuline-analogen). De totale incidentie van hypoglykemie is echter niet verschillend. Omtrent ernstige hypoglykemie zijn er onvoldoende gegevens.

Gewicht: 2 studies tonen een statistisch significant verschil (tot 1 kg) in het voordeel van langwerkende insuline-analogen. Een andere studie toont geen statistisch significant verschil.

3.1.2.2. Gegevens aangebracht door de deskundige

Deze deskundige stelt dat de voorgelegde analyse van wetenschappelijke literatuur aangaande de verschillende insulinetypes en/of de insulineschema's die kunnen voorgesteld worden bij het falen van een insulinebehandeling met injecties geassocieerd met orale antidiabetica, weinig duidelijkheid brengt tussen de verschillende schema's van insulinetherapie en de verschillende onderzochte insulines. Hij verklaart een daling in frequentie en/of ernst van de hypoglykemieën, vooral nachtelijk, te zien wanneer hij een humane basale insuline vergelijkt met een langwerkende insuline-analoog.

Een eerste fase zou er kunnen in bestaan om de basale insuline van type NPH te vervangen door een langwerkende insuline-analoog teneinde het risico van hypoglykemieën te verminderen (Yki-Jarvinen 2006, Yki-Jarvinen 2000) en derhalve die langwerkende insuline-analoog beter te kunnen titreren en de diabetes beter in evenwicht te brengen. In dat geval kan men de orale antidiabetica gelijktijdig behouden.

Trouwens, stelt de deskundige, laat het gebruik van voorgemengde insulines van het analoge type toe om insuline in te spuiten op het ogenblik van de maaltijd zonder 30 minuten te moeten wachten zoals nodig is bij gebruik van een klassieke voorgemengde insuline. In de praktijk wachten maar weinig patiënten echt de aanbevolen dertig minuten (Overmann 1999) en het gebruik van voorgemengde insuline-analogen laat dus toe om de post-prandiale glykemische controle te verbeteren terwijl men de dagdagelijkse realiteit dichter benaderd (Hermansen 2002).

3.1.2.3. Besluit

Zie punt 3.1.3.3. De jury acht het namelijk aangewezen om het besluit over deze vraag samen te voegen met dit van de volgende vraag omdat de keuze tussen humane insuline en insuline-analogen niet los te koppelen valt van de keuze van het te volgen schema en de verschillen tussen humane en analoge insulines ook reeds behandeld werden in de antwoorden op vraag 2.1.

3.1.3. Welk schema geniet de voorkeur?

3.1.3.1. Gegevens van het literatuuronderzoek

a) *Niet-insuline-naïeve patiënten – Bifasische-insulineschema versu. prandiale-insulineschema* (Bretzel 2004)

HbA1c

Geen statistisch significante verschillen tussen bifasisch insuline en prandiaal insuline.

GRADE: moderate quality of evidence

Hypoglykemie

Hypoglykemie globaal: geen statistisch significante verschillen tussen beide groepen.

GRADE: moderate quality of evidence

Nachtelijke hypoglykemie: geen gegevens.

GRADE: niet van toepassing

Ernstige hypoglykemie: geen gegevens.

GRADE: niet van toepassing

Gewicht

Geen statistisch getoetste gegevens.

GRADE: niet van toepassing

b) *Niet-insuline-naïeve patiënten – Bifasische-insulineschema versus basale-insulineschema* (Malone 2005)

HbA1c

Statistisch significant grotere daling (0.6% verschil) met bifasische insuline 2x/d, vergeleken met basaal insuline 1x/d.

GRADE: low quality of evidence

Hypoglykemie

Hypoglykemie globaal: geen statistisch significant verschil.

GRADE: moderate quality of evidence

Nachtelijke hypoglykemie: statistisch significant minder hypoglykemische episodes met bifasische insuline 2x/d in vergelijking met basaal insuline 1x/d.

GRADE: moderate quality of evidence

Ernstige hypoglykemie: geen enkele patiënt rapporteerde een hypoglykemische episode.

GRADE: niet van toepassing

Gewicht

Statistisch significant meer gewichtstoename met bifasisch insuline vergeleken met basaal insuline.

GRADE: moderate quality of evidence

c) **Niet-insuline-naïeve patiënten- Bifasische-insulineschema versus basaal-bolusinsulineschema** (Rosenstock 2007)

HbA1c

Geen statistisch significant verschil tussen bifasisch insulineschema en basaal-bolus insulineschema.
GRADE: moderate quality of evidence

Hypoglykemie

Hypoglykemie globaal: geen statistisch significant verschil.
GRADE: moderate quality of evidence

Nachtelijke hypoglykemie: geen statistisch significant verschil.
GRADE: moderate quality of evidence

Ernstige hypoglykemie: lage incidentie, geen statistisch significant verschil.
GRADE: niet van toepassing

Gewicht

Geen statistisch significant verschil.
GRADE: moderate quality of evidence

d) **Niet-insuline-naïeve patiënten - Welk bifasisch schema verdient de voorkeur? 50/50 + 25/75 of 2 x 25/75** (Roach 2003)

HbA1c

Geen statistisch significant verschil tussen insuline lispro 50/50 + 25/75 en insuline lispro 2 x 25/75.
GRADE: moderate quality of evidence

Hypoglykemie

Hypoglykemie globaal: geen statistisch significant verschil.
GRADE: moderate quality of evidence

Nachtelijke hypoglykemie: geen gegevens.
GRADE: niet van toepassing

Ernstige hypoglykemie: geen enkele patiënt rapporteerde een episode van ernstige hypoglykemie.
GRADE: niet van toepassing

Gewicht

Geen gegevens
GRADE: niet van toepassing

SYNTHESE

HbA1c: in de meeste studies is geen statistisch verschil tussen de verschillende schema's terug te vinden, met uitzondering van de studie 'Malone 2005', waarbij met bifasische insuline (25/75, analoog) 2x/dag t.o.v. basale insuline (glargine) 1x/dag, een statistisch significante grotere daling van 0,6% van het HbA1c gevonden werd. Deze studie heeft echter maar een 'low quality of evidence'.

Globale hypoglykemie: geen statistische verschillen terug te vinden.

Nachtelijke hypoglykemie: meestal geen gegevens. 'Malone 2005' (bifasisch versus basaal) is een uitzondering hierop en toont minder nachtelijke hypoglykemische episodes aan in een bifasisch regime. Dit wordt statistisch significant aangetoond. De studie krijgt het label: 'moderate quality of evidence'.

Ernstige hypoglykemie: ofwel geven de studies geen gegevens, ofwel geen enkele melding, ofwel geen statistisch significant verschil.

Gewicht: weeral zijn ofwel geen gegevens, ofwel geen verschil terug te vinden. Uitzondering Malone 2005: met een bifasisch schema treedt meer gewichtstoename op dan met een basaal schema (moderate quality of evidence).

3.1.3.2. Gegevens aangebracht door de deskundige

Deze deskundige stelt dat de voorgelegde analyse van wetenschappelijke literatuur aangaande de verschillende insulinetypes en/of de insulineschema's die kunnen voorgesteld worden bij het falen van een insulinebehandeling met injecties geassocieerd met orale antidiabetica, weinig duidelijkheid brengt tussen de verschillende schema's van insuliner therapie en de verschillende onderzochte insulines. Hij verklaart een daling in frequentie en/of ernst van de hypoglykemieën, vooral nachtelijk, te zien wanneer hij een humane basale insuline vergelijkt met een langwerkende insuline-analoog.

In de praktijk, vervolgt hij, zijn verschillende benaderingswijzen mogelijk: humane insulines of insuline-analogen gebruiken, met verschillende schema's. Aangezien de literatuur zich niet uitspreekt voor een bepaald type insuline, noch voor een bepaald insulineschema (behalve bij patiënten die lijden aan nachtelijke hypoglykemie bij wie een langwerkende insuline-analoog de voorkeur geniet), stelt hij voor verder te gaan op basis van de resultaten van de klinische studies, maar ook zich geval per geval te baseren op talrijke elementen zoals de kwaliteit van de controle van de patiënt, de leeftijd (chronologisch maar ook klinisch) van de patiënt, de duur (gekend en miskend) van zijn diabetes, het min of meer uitgesproken karakter van zijn insuline-resistentie en insulinenopenie (niet altijd gemakkelijk eenvoudig te evalueren), zijn BMI, het gelijktijdig voorkomen van concomiterende pathologieën, de kwaliteit van leven,... maar ook zijn vermogen om zijn ziekte goed of minder goed te beheersen (alleen of eventueel met hulp van zijn omgeving), de voorgestelde insulineschema's. Dit alles maakt het, volgens de expert, bijna onmogelijk om onmiskenbare beslissingsalgoritmen te realiseren en maakt dus individualisering van de verzorging van de patiënt onontbeerlijk.

De eerste fase zou er dus kunnen in bestaan om de basale insuline van type NPH te vervangen door een **langwerkende insuline-analoog** teneinde het risico van hypoglykemieën te verminderen, en derhalve die langwerkende insuline-analoog beter te kunnen titreren en de diabetes beter in evenwicht te brengen. In dat geval kan men de orale antidiabetica gelijktijdig behouden.

Indien dit niet voldoende is, staan verschillende mogelijkheden open.

Men kan de basale insuline-analoog vervangen door **2 injecties met voorgemengd humane insuline** wat toelaat de HbA1c-waarden met +/- 0,5% te verminderen. In dat geval kan men voorzien om metformine te behouden, maar de insuline-secretiestimulerende geneesmiddelen (sulfonylureum en gliniden) stop te zetten.

Een andere mogelijkheid is het behouden van de basale insuline en het toevoegen van **een injectie met snelwerkende insuline** voor de maaltijd die de meest uitgesproken hyperglykemie veroorzaakt.

Indien de overschakeling op 2 injecties met voorgemengde insuline of de toevoeging van 1 injectie met snelwerkende insuline voor de maaltijd die de meest uitgesproken hyperglykemie veroorzaakt, niet toelaat om de gewenste glykemie streefwaarden te bereiken, kunnen verschillende opties in overweging worden genomen:

Men kan overschakelen op **voorgemengde insulines van het analoge type**. De HbA1c-waarden, worden hierdoor slechts weinig en tevens niet significant verminderd. Daarentegen treedt er verbetering op van postprandiale hyperglykemische perioden en de frequentie van de nachtelijke hypoglykemieën daalt.

Het gebruik van voorgemengde insulines van het analoge type laat toe om insuline in te spuiten op het ogenblik van de maaltijd zonder de 30 minuten te moeten wachten zoals nodig is bij gebruik van een klassieke voorgemengde insuline.

Een andere optie zou kunnen zijn over te schakelen op een **insuliner therapie met 3 injecties van voorgemengde insuline-analogen**. De vergelijking tussen de insulineschema's met 1 of 2 injecties van klassieke voorgemengde insuline met schema's met 3 injecties van voorgemengde insuline-analogen laat toe om een significante verbetering te bekomen van de HbA1c-waarden waarbij een 80% van de patiënten een HbA1c-waarde bereiken onder 7%.

Tenslotte en nog steeds rekening houdend met de natuurlijke evolutie van personen die aan type 2 diabetes lijden naar een steeds meer uitgesproken insulinopenie zou men, net zoals voor type 1-diabetici, kunnen overschakelen op een **basaal-prandiaal schema**.

In deze context en gezien het probleem van overgewicht/obesitas die vaak wordt aangetroffen bij type 2-diabetici, lijkt het de deskundige belangrijk om 2 elementen in overweging te nemen. Enerzijds het gunstige effect van de insuline detemir vanuit het gezichtspunt van de gewichtsevolutie (Dornhorst 2008, Hermansen 2007) en anderzijds de bijzonder snelle farmacokinetiek van de insuline glulisine bij obese type 2-diabetici. (Becker 2005).

3.1.3.3. Besluit

De jury stelt vast dat er weinig evidentie bestaat voor het preferentieel gebruik van een of ander insulineschema en sluit zich aan bij het voorstel van de deskundigen.

Men kan zich laten leiden door een stapsgewijs schema.

- In een eerste stap zou, om het risico op hypoglykemie te beperken, de langwerkende humane NPH insuline kunnen vervangen worden door een langwerkende insuline-analoog, met behoud van de OAD's.
- Als dit onvoldoende effectief zou blijken, bieden zich verschillende mogelijkheden aan:
 - Ofwel de langwerkende insuline-analoog vervangen door 2 injecties met een bifasisch humane-insulinemengsel. Metformine wordt best behouden. Sulfonylurea en glinides kunnen gestopt worden gezien ze insulinesecretie bevorderen en dit bij een verminderende endogene insulinesecretie minder zinvol is en daar de snelwerkende insulinecomponent hun rol overneemt.
 - Ofwel de langwerkende insuline-analoog behouden en een kortwerkende insuline toevoegen voor de maaltijd die het meest glykemieverhogend is.
- Indien ook dit onvoldoende blijkt zijn er weer verschillende mogelijkheden:
 - Ofwel overschakelen naar 2 injecties bifasisch analoge-insulinemengels, waardoor het HbA1c niet significant zal verbeteren, maar er wel minder postprandiale hyperglykemieën en minder nachtelijke hypoglykemieën zullen optreden.
 - Ofwel overschakelen naar 3 injecties met bifasisch analoge-insulinemengsel. Overschakelen van 1 of 2 injecties van humane insuline naar dergelijk schema geeft een duidelijke verbetering van HbA1c.
- Tenslotte, gezien de meer en meer toenemende insulinopenie, overschakelen naar een basaal-prandiaal schema zoals gebruikt bij diabetes type 1-patiënten.

Een potentieel voordeel van de analoge insulines is:

- het in geringere mate optreden van nachtelijke hypoglykemieën, zowel wat het gebruik van snelwerkende analogen betreft, ingespoten voor het avondeten (eventueel onder de vorm van een bifasisch mengsel), als van langwerkende analogen
- de mogelijkheid om de snelwerkende insuline (eventueel onder de vorm van een bifasisch mengsel) dadelijk voor de maaltijd in te spuiten
- een betere controle van de postprandiale glykemie na de maaltijd met snelwerkende analogen
- een geringere gewichtstoename met de langwerkende insuline-analogen; dit is mogelijk een meer constant gegeven voor insuline detemir.

De analoge insulines, vooral de langwerkende, zijn beduidend duurder en daarom niet de noodzakelijk de eerste keuze.

Dit stapsgewijze schema dringt zich niet op en patiëntgebonden factoren zijn meebepalend voor de keuze die men zal maken:

- de graad van glykemiecontrole
- de leeftijd en de duur van de diabetes
- de graad van insulineresistentie en insulinesecretievermindering
- de BMI
- geassocieerde pathologie
- de mogelijkheid om een of ander schema in de praktijk toe te passen, enz.

3.2. Welke randvoorwaarden zijn noodzakelijk voor de implementatie hiervan?

Ook hier sluit de jury zich aan bij wat de verschillende deskundigen naar voor gebracht hebben.

Ook in deze context moet aan heel wat voorwaarden worden voldaan.

Enkele elementen zijn fundamenteel:

toegankelijkheid van therapeutische educatie, dieetleer, zelfcontrole van glykemie en de meest geschikte insulines.

Wij beschikken over een goed uitgebouwd netwerk van diabetesconventiecentra. Deze zijn nodig voor specialistische zorg van type 1-diabetespatiënten, van type 2-diabetespatiënten met complexe insulineschemata en/of belangrijke morbiditeit, en van zwangerschapsdiabetes en zeldzame secundaire vormen van diabetes.

Door de verdere achteruitgang van de β -celfunctie zal op een gegeven moment naar een complexer insulineschema moeten overgeschakeld worden. Dit kan het makkelijkst door voort te bouwen op het huidige schema (wanneer men 'tabula rasa' vermijdt, kan men de bijkomende educatie beperkter houden en doorgaans hospitalisatie voor overschakeling vermijden), rekening houdend met het glykemieverloop over de dag. Hiervoor moet men voldoende ervaring hebben om flexibel met insuline om te kunnen gaan, m.a.w. dit gebeurt best op het niveau van de conventiecentra (evident in 'shared care' met de eerste lijn).

De vergoedingsvoorwaarde van insuline moeten deze flexibiliteit mogelijk maken. In dat gevorderd stadium van de diabetes, en op dat niveau van zorgen (in de diabetesconventiecentra, met de garantie dat de insuline deskundig gebruikt zal worden) worden bepaalde bestaande drempels om insulines voor te schrijven best aangepast. Bij het bepalen van de vergoedingsvoorwaarden van glucoseverlagende medicatie moet men naast wetenschappelijke en economische argumenten ook rekening houden met organisatorische aspecten en met het comfort van de patiënt.

Algemeen besluit

De jury benadrukt - zoals blijkt uit de literatuurstudie en alle bestaande internationale richtlijnen - dat, naast de voorgestelde schemata en producten, de insulinebehandeling steeds deel uitmaakt van een 'totaal pakket' waarvan educatie, voedingsadvies en training van vaardigheden integraal deel uitmaken.

Ten gevolge hiervan dringt een multidisciplinaire aanpak zich op: huisarts, diabetoloog, diabetes-educator, verpleegkundige, diëtist, psycholoog, sociaal verpleegkundige, apotheker, podoloog,... hebben elk een specifieke taak bij de begeleiding van diabetespatiënten.

Elke diabetespatiënt heeft ook een individuele aanpak nodig, rekening houdend met zijn psychosociale situatie, zijn mogelijkheden, zijn levensomstandigheden,...

Als streefdoel voor de behandeling wordt voor elke patiënt de treat-to-targetstrategie vooropgesteld. Momenteel is de meest geaccepteerde 'target' een HbA1c < 7,0%.

Om dit te bereiken is

voor type 1 diabetes:

1. een intensieve behandeling volgens een basaal-prandiaal schema, aangepast aan het individu, de gouden standaard.
2. Intensieve behandeling wordt optimaal opgestart onmiddellijk bij het stellen van de diagnose.
3. De keuze van insuline moet gemaakt worden in functie van de individuele behoeften van de patiënt.

voor type 2 diabetes, een step-upaanpak de richtsnoer:

1. dieet, e.a. hygiënische maatregelen zoals lichaamsbeweging blijven steeds essentieel
2. toevoegen van één OAD,
3. toevoegen van een tweede OAD,
4. toevoegen van 1 insuline-injectie met een langwerkende humane insuline aan de combinatie van metformine en een sulfonylureum,
5. eventueel overschakelen naar een insuline-analoog,
6. meerdere injecties en metformine zo lang mogelijk behouden (zeker) bij zwaarlijvige diabetici,
7. sulfonylurea kunnen weggelaten worden bij het gebruik van schema's met snelwerkende insulines, metformine wordt zo lang mogelijk behouden, (zeker) bij zwaarlijvige diabetici

Daarbij moet uiteraard, in het kader van de preventie van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit, de comorbiditeit worden aangepakt: roken, verkeerde eetgewoonten, overgewicht, hypertensie, hyperlipidemie,...

De jury pleit ervoor dat locoregionaal overleg georganiseerd wordt tussen alle betrokken actoren om regionale afspraken te maken betreffende het optimaliseren van de zorg voor diabetes, en dan vooral type 2-patiënten.

Tevens wil de jury aandringen bij de bevoegde overheid om een aantal elementen, noodzakelijk voor een optimale diabeteszorg, financieel mogelijk te maken.

De jury denkt hierbij aan een budget voor:

- diabeteseducatie en de opleiding van educatoren,
- uitbreiding van de mogelijkheid van meer frequente raadpleging van diëtisten voor alle diabetici,
- ter beschikking stellen van zelfcontrole materiaal voor diabetes type 2 in een vroeg genoeg stadium (zeker vanaf het toevoegen van een tweede OAD),
- ruimere terugbetalingsvoorwaarden van bepaalde insulines.

De jury wil er ook op wijzen dat deze consensusconferentie in feite een vervolg is op de consensusconferentie over: "Het doelmatig gebruik van de orale antidiabetica" van 13 november 2003. Het gebruik van de orale antidiabetica wordt in dit verslag dan ook maar zijdelings aangehaald. In het kader van deze conferentie zijn orale antidiabetica maar belangrijk als ze gecombineerd worden met insuline en dan gaat het alleen om metformine en sulfonylurea.

Bibliografie

American Diabetes Association (ADA). Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2008; 31: S55-S60

Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. JAMA. 2007 Jul 11; 298: 194-206

Bangstad H J, Danne T, Deeb L et al. ISPAD Clinical Practice Guidelines 2006-2007. Pediatric Diabetes 2006; 7: 341-351 and Pediatric Diabetes 2007; 8.

Barnes S, Edlin E, Frost E et al. NICE Clinical Guideline 15. Type 1 diabetes mellitus: diagnosis and management of type 1 diabetes in children, young people and adults. July 2004.

Bastyr EJ 3rd, Huang Y, Brunelle RL et al. Factors associated with nocturnal hypoglycaemia among patients with type 2 diabetes new to insulin therapy. Diabetes Obes Metab. 2000;2:39-46.

R. H. A. Becker A.D. Frick, F. Burger et al. Insulin glulisine, a new rapid-acting insulin analogue, displays a rapid time-action profile in obese non-diabetic subjects. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2005 : 113 :435-443.

Bretzel RG, Arnolds S, Medding J et al. A direct efficacy and safety comparison of insulin aspart, human soluble insulin, and human premix insulin (70/30) in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2004 May;27:1023-7.

Campbell I, Chappel F et al. Management of diabetes. A national clinical guideline. November 2001.

Christiansen JS, Vaz JA, Metelko Z et al. Twice daily biphasic insulin aspart improves postprandial glycaemic control more effectively than twice daily NPH insulin, with low risk of hypoglycaemia, in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2003;5:446-54.

Dailey G, Rosenstock J, Moses RG et al. Insulin glulisine provides improved glycemic control in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2004;27:2363-8.

The diabetes control and complications trial research group (DCCT). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-independent diabetes mellitus. N Eng J Med 1993; 329: 977-986 and 1994; 330: 641-642.

The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (DCCT). Effect of intensive therapy on residual beta-cell function in patients with type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med. 1998; 128:517-523.

The diabetes control and complications trial /epidemiology of diabetes interventions and complications research group (DCCT/EDIC). Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. N Eng J Med 2000; 342: 381-389.

The diabetes control and complications trial / epidemiology of diabetes interventions and complications (DCCT/EDIC) study research group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in type 1 diabetes. N Eng J Med 2005; 353: 2643-2653; 2006; 354: 1751-1752.

Decode-study Group Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. Arch Intern Med. 2001; 161:397-405.

Dornhorst A, Lüddecke H.-J, Koenen C. et al. Transferring to insulin detemir from NPH insulin or insulin glargine in type 2 diabetes patients on basal-only therapy with oral antidiabetic drugs improves glycaemic control and reduces weight gain and risk of hypoglycaemia: 14-week follow-up data from PREDICTIVE. Diabetes, Obesity and Metabolism, 2008, 10: 75-81.

Garber A.J, Wahlen J, Wahl T. et al. Attainment of glycaemic goals in type 2 diabetes with once-, twice-, or thrice-daily dosing with biphasic insulin aspart 70/30 (The 1-2-3 study). *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2006, 8 : 58-66.

Goderis G. Resultaten van het Diabetes Project Leuven. Consensusvergadering: Het doelmatig gebruik van insulines, als monotherapie of als combinatie-therapie met orale anti-diabetica, bij de behandeling van diabetes. RIZIV, 29 mei 2008; Brussel.

Gorus FK. Diabetes registries and early biological markers of insulin-dependent diabetes mellitus. *Belgian Diabetes Registry. Diabetes Metab Rev.* 1997;13:247-274.

Goudswaard AN, Furlong NJ, Rutten GE et al. Insulin monotherapy versus combinations of insulin with oral hypoglycemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004 Oct 18;(4):CD003418.

Guidelines and Protocols Advisory Committee (GPAC) Diabetes care. September 2005. National Guideline Clearinghouse (http://www.health.gov.bc.ca/gpac/pdf/diabetes_cguideline.pdf)

Fritsche A, Schweitzer MA, Häring HU. 4001 Study Group. Glimepiride combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2003;138:952-9.

Harris S B, Capes S E, Lillie D et al. 2003 Clinical practice guideline for the prevention and management of diabetes in Canada. *Canadian diabetes association.* Vol 27 (suppl 2) December 2003.

Heise T, Nosek L, Rønn B, et al. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes*, 2004; 53: 1614-20.

Hermansen L et al. Postprandial glycemic control with biphasic insulin aspart in patients with type 1 diabetes. *Metabolism* 2002 ;51(7) : 896-900.

Hermansen K and Davies M. Does insulin detemir have a role in reducing risk of insulin-associated weight gain? *Diabetes, Obesity and Metabolism*, ,2007, 9 : 209-217.

Hirao K, Arai K, Yamauchi M et al. for the Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group. Six-month multicentric, open-label, randomized trial of twice-daily injections of biphasic insulin aspart 30 versus multiple daily injections of insulin aspart in Japanese type 2 diabetic patients (JDDM 11). *Diabetes Res Clin Pract.* 2007 Oct 4; [Epub ahead of print].

Holman,RR, Thorne, KI., Farmer, AJ, Davies, MJ, Keenan, JF, Paul, S., Levy, JC, for the 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

Home PD, Bailey CJ, Donaldson J. A double-blind randomized study comparing the effects of continuing or not continuing rosiglitazone + metformin therapy when starting insulin therapy in people with Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2007;24:618-25.

Hirsch I. Insulin analogues. *N Engl J Med* 2005; 352: 174-183 and 1822-1824.

Jacober SJ, Scism-Bacon JL, Zagar AJ. A comparison of intensive mixture therapy with basal insulin therapy in insulin-naïve patients with type 2 diabetes receiving oral antidiabetes agents. *Diabetes Obes Metab.* 2006;8:448-55.

Kazda C, Hülstrunk H, Helsberg K et al. Prandial insulin substitution with insulin lispro or insulin lispro mid mixture vs. basal therapy with insulin glargine: a randomized controlled trial in patients with type 2 diabetes beginning insulin therapy. *J Diabetes Complications.* 2006;20:145-52.

Keymeulen 2008. Patiënt met type 1 diabetes. Consensusvergadering: Het doelmatig gebruik van insulines, als monotherapie of als combinatie-therapie met orale anti-diabetica, bij de behandeling van diabetes. RIZIV, 29 mei 2008; Brussel.

Khutsoane D et al. PRESENT Study Group. Biphasic insulin aspart 30 treatment improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes in a clinical practice setting: experience from the PRESENT study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2008,10 : 212-222.

Kilpatrick ES, Rigby AS, Goode K, et al. Relating mean blood glucose and glucose variability to the risk of multiple episodes of hypoglycaemia in type 1 diabetes. *Diabetologia* 2007; 50: 2553-2561.

Krzentowski G. Casus 3: patiënt met type 2 diabetes, niet meer onder controle met één insuline-injectie in combinatie met orale antidiabetica: commentaar van de deskundige. Consensusvergadering: Het doelmatig gebruik van insulines, als monotherapie of als combinatie-therapie met orale antidiabetica, bij de behandeling van diabetes. RIZIV, 29 mei 2008; Brussel.

Kvapil M, Swatko A, Hilberg C et al. Biphasic insulin aspart 30 plus metformin: an effective combination in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2006;8:39-48.

Lachin JM, Genuth S, Nathan DM, Zinman B, Rutledge BN; DCCT/EDIC Research Group. Effect of glycemic exposure on the risk of microvascular complications in the diabetes control and complications trial--revisited. *Diabetes.* 2008;57:995-10018.

Landstedt-Hallin L, Adamson U, Arner P et al. Comparison of bedtime NPH or preprandial regular insulin combined with glibenclamide in secondary sulfonylurea failure. *Diabetes Care* 1995;18:1183-86.

Malone JK, Bai S, Campaigne BN et al. Twice-daily pre-mixed insulin rather than basal insulin therapy alone results in better overall glycaemic control in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2005;22:374-81.

Malone JK, Kerr LF, Campaigne BN et al. Lispro Mixture-Glargine Study Group. Combined therapy with insulin lispro Mix 75/25 plus metformin or insulin glargine plus metformin: a 16-week, randomized, open-label, crossover study in patients with type 2 diabetes beginning insulin therapy. *Clin Ther.* 2004;26:2034-44. Erratum in: *Clin Ther.* 2005;27:1112.

Massi Benedetti M, Humburg E, Dressler A et al. A one-year, randomised, multicentre trial comparing insulin glargine with NPH insulin in combination with oral agents in patients with type 2 diabetes. *Horm Metab Res.* 2003;35:189-96.

Mathieu C. CASUS 2A. patiënt met type 2 diabetes, onvoldoende onder controle met maximaal toereerbare dosis orale antidiabetica –insuline opstart: Commentaar van de deskundige. Consensusvergadering: Het doelmatig gebruik van insulines, als monotherapie of als combinatie-therapie met orale anti-diabetica, bij de behandeling van diabetes. RIZIV, 29 mei 2008; Brussel.

Meltzer S, Leiter L, Daneman D et al. 1998 clinical practice guideline for the management of diabetes in Canada. *CMAJ* 1998;159(8 suppl)S1-S29.

Monnier, L. Colette, C. Boniface, H. Contribution of postprandial glucose to chronic hyperglycaemia: from the "glucose triad" to the trilogy of "sevens". *Diabetes Metab.* 2006; 32 Spec No2:2S11-6.

Nobels F. Ondersteuning door de ziekteverzekering. Consensusvergadering: Het doelmatig gebruik van insulines, als monotherapie of als combinatie-therapie met orale anti-diabetica, bij de behandeling van diabetes. RIZIV, 29 mei 2008; Brussel.

Niskanen L, Jensen LE, Råstam J et al. Randomized, multinational, open-label, 2-period, crossover comparison of biphasic insulin aspart 30 and biphasic insulin lispro 25 and pen devices in adult patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther.* 2004;26:531-40.

Overmann H, Heinemann L. Injection-meal interval: recommendations of diabetologists and how patients handle it. *Diabetes Res Clin Prac.* 1999 ;43 :137-142.

Panelo A, Wing JR; AGEE-1272 Study Group. Repaglinide/bedtime NPH insulin is comparable to twice-daily NPH insulin. *Diabetes Care.* 2005;28:1789-90.

Phillis-Tsimikas A, Charpentier G, Clauson P et al. Comparison of once-daily insulin detemir with NPH insulin added to a regimen of oral antidiabetic drugs in poorly controlled type 2 diabetes. *Clin Ther.* 2006;28:1569-81. Erratum in: *Clin Ther.* 2006;28:1967.

Pickup J, Mattock M, Kerry S. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: metaanalysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2002; 324: 1-6.

Prescrire Rédaction. Insuline détémir - Levemir®. 2e analogue d'action prolongée de l'insuline : peu d'avantages et des incertitudes" *Rev Prescrire* 2006 ; 26 (271) : 245-250.

Project Farmaka. Het doelmatig gebruik van insulines, als monotherapie of als combinatietherapie met orale antidiabetica, bij de behandeling van diabetes. Systematisch onderzoek naar de gegevens in de wetenschappelijke literatuur. Brussel 2008.

Raskin P, Allen E, Hollander Pet al; INITIATE Study Group. Initiating insulin therapy in type 2 Diabetes: a comparison of biphasic and basal insulin analogs. *Diabetes Care.* 2005;28:260-5.

Raslová K, Bogoev M, Raz I et al. Insulin detemir and insulin aspart: a promising basal-bolus regimen for type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2004;66:193-201. Erratum in: *Diabetes Res Clin Pract.* 2006;72:112.

Rayman G, Profozic V, Middle M. Insulin glulisine imparts effective glycaemic control in patients with Type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;76:304-12.

Raz I, Stranks S, Filipczak R et al. Efficacy and safety of biphasic insulin aspart 30 combined with pioglitazone in type 2 diabetes poorly controlled on glibenclamide (glyburide) monotherapy or combination therapy: an 18-week, randomized, open-label study. *Clin Ther.* 2005;27:1432-43.

Roach P et al. Improved postprandial glycemic control during treatment with Humalog Mix25, a novel protamine-based insulin lispro formulation. Humalog Mix25 Study Group. *Diabetes Care* 1999 ;22 (8) : 1258-1261.

Roach P, Arora V, Campaigne BN et al; India Mix25/Mix50 Study Group. Humalog Mix50 before carbohydrate-rich meals in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 2003;5:311-6.

Rodbard H W, Blonde L, Braithwaite SS et al. Medical guideline for clinical practice for the management of diabetes mellitus. *Endocrine practice* Vol 13 (suppl 1) May/june 2007.

Rosenstock J, Schwartz SL, Clark CM Jr et al. Basal insulin therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:634-636.

Rosenstock J, Sugimoto D, Strange P et al. Triple therapy in type 2 diabetes: insulin glargine or rosiglitazone added to combination therapy of sulfonylurea plus metformin in insulin-naïve patients. *Diabetes Care.* 2006;29:554-9.

Rosenstock J, Ahmann AJ, Colon G et al. Advancing Insulin Therapy in Type 2 Diabetes, Previously Treated with Glargine Plus Oral Agents: Prandial Premixed (Lispro/ILPS) vs. Basal/Bolus (Glargine/Lispro) Therapy. *Diabetes Care.* 2007 Oct 12; [Epub ahead of print].

Scheen AJ. Pharmacocinétique de l'insuline administrée par voie sous-cutanée. Application au traitement par pompe portable. *Diabete Metab.* 1989 May-Jun;15(3):128-38.

Schernthaner G et al. Metabolic control in patients with type 2 diabetes using Humalog Mix50 injected three times daily: crossover comparison with human insulin 30/70. *Horm Metab Res* 2004 ;36 :188-193.

Schwartz S, Sievers R, Strange P et al; INS-2061 Study Team. Insulin 70/30 mix plus metformin versus triple oral therapy in the treatment of type 2 diabetes after failure of two oral drugs: efficacy, safety, and cost analysis. *Diabetes Care.* 2003;26:2238-43.

Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, et al. Meta-analysis of short-acting insulin analogues in adult patients with type 1 diabetes: continuous subcutaneous insulin infusion versus injection therapy. *Diabetologia* 2004; 47: 1895-1905.

Silink M, Clarke C, Couper J t al. Australian Clinical practice guidelines: Type 1 diabetes in children and adolescents. 2005.

Shojania K, Ranji S, McDonald K, et al. Effects of quality improvement strategies for type 2 diabetes on glycemic control. A Meta-Regression Analysis. *JAMA* 2006; 296: 427-440.

Standl E, Maxeiner S, Raptis S; HOE901/4009 Study Group. Once-daily insulin glargine administration in the morning compared to bedtime in combination with morning glimepiride in patients with type 2 diabetes: an assessment of treatment flexibility. *Horm Metab Res.* 2006;38:172-7.

Steffes MW, Sibley S, Jackson M, et al. Beta-cell function and the development of diabetes-related complications in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 2003;26: 832-6.

Stehouwer MH, DeVries JH, Lumeij JA et al. Combined bedtime insulin--daytime sulphonylurea regimen compared with two different daily insulin regimens in type 2 diabetes: effects on HbA1c and hypoglycaemia rate--a randomised trial. *Diabetes Metab Res Rev.* 2003;19:148-52.

Sunaert P. Resultaten van het Diabetes Project Aalst. Consensusvergadering: Het doelmatig gebruik van insulines, als monotherapie of als combinatie-therapie met orale anti-diabetica, bij de behandeling van diabetes. RIZIV, 29 mei 2008; Brussel.

Turner R, Stratton I, Horton V, et al. UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. UK Prospective Diabetes Study Group. *Lancet.* 1997;350: 1288-93.

Tran K, Banerjee S, Li H, et al. Long-acting insulin analogues for diabetes mellitus: meta-analysis of clinical outcomes and assessment of cost-effectiveness. Technology report 92. Ottawa: Canadian agency for drugs and technologies in health 2007.

UKPDS Group. U.K. prospective diabetes study 16: overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. U.K. Prospective Diabetes Study Group. *Diabetes* 1995, 44: 1249 – 1258.

Vignati L, Anderson JH Jr, Iversen PW. Efficacy of insulin lispro in combination with NPH human insulin twice per day in patients with insulin-dependent or non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin Ther.* 1997;19:1408-1421.

Vinik AI, Zhang Q. Adding insulin glargine versus rosiglitazone: health-related quality-of-life impact in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30:795-800. Erratum in: *Diabetes Care.* 2007;30:1684.

Wens J, Sunaert P, Nobels F, Feyen L, Van Crombrugge P, Bastiaens H, Van Royen P. WVVH-VDV. Aanbeveling Voor Goede Medische Praktijkvoering: Diabetesmellitus Type 2. Berchem/Gent: WVVH/VDV, 2005

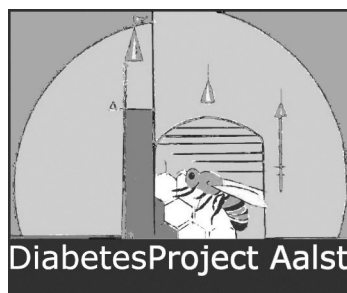
Yki-Järvinen H, Ryysy L, Nikkilä K, et al. Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 130: 389–396.

Yki-Jarvinen HA, Dressler, Ziemen M. Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. HOE 901/3002 Study Group. *Diabetes Care.* 2000; 23:1130-1136.

Yki-Järvinen, H. Combination therapies with insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001 24:758-767.

Yki-Jarvinen H, Kaupinen-Mäkelin R, Tiikkainen M et al. Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: the LANMET study. *Diabetologia.* 2006; 49: 442-51.

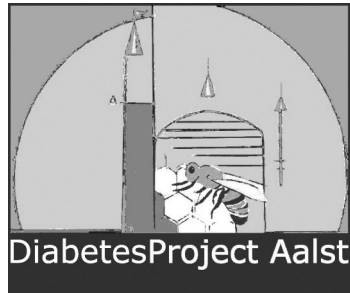
Bijlagen



GERESUMEERD

- principe:
 - verlagen van de nuchtere glykemie door het geven van een langwerkende insuline voor het slapengaan.
 - de glykemie overdag redelijk houden door de orale antidiabetica verder te geven.
 - om een HbA1c te bereiken beneden de 7.5%, moet de glykemie nuchter onder de 125mg/dl gehouden worden! Schroom om de insulinedosis op te drijven indien nodig is hier niet op zijn plaats!
 - dit werkt alleen bij licht verhoogde HbA1c (vanaf 7.5%). Het is dus belangrijk om niet te lang met het opstarten van insuline te wachten
- praktisch:
 - Start niet op in eerste lijn als:
 - de HbA1c hoger is dan 10.5%. Eén insuline-injectie volstaat dan immers niet!
 - een nuchtere glykemie lager dan 125mg/dl is te laag om op een veilige manier met een insulinespuiting 's avonds te starten.
 - in deze gevallen verdient het de voorkeur door te verwijzen naar een diabetescentrum.
 - geregelde glykemiecontroles zijn een must:
 - in de aanloop naar insuline-opstart is intensievere zelfcontrole zeker noodzakelijk, hetzij door de patiënt zelf, hetzij door iemand uit de mantelzorg, hetzij door een thuisverpleegkundige.
 - de confrontatie met de eigen metingen kan motiverend werken en het moment van effectieve insuline-opstart zelfs even uitstellen.
 - educatie en materiaal voor glykemiecontrole.
 - bij de start:
 - het materiaal: een insulinepen en de insuline
 - de educatie: het gebruik aanleren van de insulinepen, wat te doen bij hypoglykemie, ...
 - dosis bij aanvang: 6 E NPH (Insulatard® of Humuline NPH®) in de loop van de avond (altijd ongeveer hetzelfde tijdstip).
 - een glitazone mag niet gecombineerd worden met insuline en dient dus bij insuline-opstart gestopt te worden.
 - andere orale antidiabetica moeten in de maximum dosis worden verder gegeven.
 - het optitreren:
 - het optitreren dient van nabij gevolgd. Doorgaans wordt er immers veel te lang gewacht om de dosis op te drijven.
 - maak duidelijke afspraken over wie de dosis mag opdrijven: de patiënt zelf, de thuisverpleegkundige, de educator, de huisarts, ...
 - op basis van 3 nuchtere glykemiemetingen per week:

- opdrijven met 2 E per week, tot minstens 1 van de 3 metingen tussen de 70 en de 125 mg/dl ligt.
 - verlagen van de dosis met 2 E als de nuchtere waarde onder de 70 mg/dl daalt of als er nachtelijke hypoglykemieën optreden.
 - dosissen tot 60 E zijn geen uitzondering en vaak nodig om de nuchtere glykemie in het doelgebied te krijgen.
 - doe zodra de nuchtere glykemie begint te dalen een glykemedagcurve om de 3 weken. Mogelijk moet de ochtenddosis van het secretagoog verminderd worden.
- beoordelen van het effect:
 - controleer de HbA1c na 2 en na 4 maanden.
 - lukt het om de HbA1c na 4 maanden beneden 7.5% te krijgen: doe zo verder.
 - Pas het schema aan bij problemen:
 - ernstige hypoglykemieën (waarbij hulp van derden noodzakelijk is)
 - de HbA1c blijft toch te hoog.
- aanpassen van het schema:
 - heeft de patiënt last van ernstige hypoglykemieën onder orale antidiabetica + NPH of blijft de nuchtere glykemie boven de 125 mg/dl en de HbA1c te hoog, vervang de NPH dan door glargine (Lantus®)
 - vraag de terugbetaling van Lantus® aan. (attest)
 - titratie:
 - startdosis Lantus® is gelijk aan de laatste dosis NPH min 2 E.
 - het opdrijven van de dosis gebeurt volgens het zelfde systeem als bij NPH.
 - vraag verlenging van terugbetaling aan na één jaar: de HbA1c moet wel beneden de 7% liggen!
 - blijft de HbA1c na 3 maanden hoger dan 7.5%, verwijs dan door naar het diabetescentrum.
 - verwijs ook naar het diabetescentrum als de nuchtere glykemie systematisch onder de 125 mg/dl en de HbA1c toch meer dan 7.5% blijft.



Insuline-opstart bij patiënten met diabetes mellitus type 2 in de eerste lijn.

Protocol voor opstart één injectie in de eerste lijn.

Patricia Sunaert, Luc Feyen, Lut Jenkins, Désirée Lambrecht, Sonja Vertriest

Met dank aan de werkgroep Huisarts-Specialisten en de Werkgroep Referentieverpleegkundigen.

Huisartsen:

Marc Amant, Geert De Loof, Wim Ruelens, Rudy Saeys, Emmanuel Samyn, Magda Wijns

Specialisten:

Veerle Immegeers, Frank Nobels, Lut Peleman, Olga Segers, Paul Van Crombrugge.

Referentieverpleegkundigen:

Christel Caulier, Bea De Croock, Helga De Voght, Didier Mellaerts, Gina Wauters

INHOUDSTAFEL:

Inleiding.....	
1.	Is insuliner therapie aangewezen?.....
2.	Randvoorwaarden voor het opstarten van insuline.....
3.	Instellen op insuline: keuze insulineschema en startdosering.
3.1.	Keuze insulineschema:.....
3.2.	Startdosis insuline?.....
3.3.	Streefwaarde nuchtere glykemie.
3.4.	Aanpassen insulinedosis?
3.5.	Wie past de dosis aan?.....
3.6.	Maximale dosis
3.7.	Follow-up
4.	Relatieve bezwaren tegen insulinegebruik.
4.1.	Risico op hypoglykemie
4.2.	Gewichtstoename
4.3.	Hyperinsulinemie.....
Bijlage 1	Maximale dagelijkse dosis van orale antidiabetica.....
Bijlage 2	Aanbod educatie bij insuline-opstart.....
Bijlage 3	Soorten insuline, die kunnen ingeschakeld worden bij een behandeling met één injectie
Bijlage 4	Terugbetalingscriteria voor LANTUS

INLEIDING

Door het nastreven van een betere metabole controle bij de type 2 patiënten zal de groep diabetes mellitus type 2 patiënten die insuline nodig heeft sterk toenemen. Tot op heden worden de meeste diabetespatiënten voor insulinetherapie verwezen naar de tweede lijn.

Mits voldoende deskundigheid kan de huisarts een deel van de zorg overnemen.

De belangrijkste voorwaarden om deze deskundigheid te bereiken zijn:

- bereidheid om dit aspect van de zorg op te nemen
- bereidheid om bijscholing te volgen
- beschikken over een goed protocol voor insulinetherapie
- goede afspraken met de tweede lijn met betrekking tot ondersteuning

Daarnaast is het essentieel dat de huisarts voor dit aspect van de zorg voldoende ondersteuning krijgt binnen de eerste lijn. Sinds april 2003 kan de huisarts voor ondersteuning bij insuline-opstart beroep doen op referentieverpleegkundigen werkzaam binnen de eerste lijn. In de praktijk wordt hier nog maar weinig gebruik van gemaakt.

Het Diabetesproject Aalst wil in samenwerking met de tweede lijn en de andere disciplines werkzaam in de eerste lijn de haalbaarheid van insuline-opstart in de eerste lijn nagaan. Hiertoe wordt ondersteuning geboden via het project en de referentieverpleegkundigen werkzaam in de regio.

De huisarts zal vooral een taak hebben in de **begeleiding van patiënten behandeld met insuline** en het instellen op insuline van patiënten met **secundair falen op orale therapie**.

Onder **secundair falen** verstaat men het ontstaan van een onvoldoende metabole controle ondanks maximale therapeutische maatregelen wat betreft dieet, orale medicatie, en leefstijladviezen en dit na een periode van goede regulatie. De duur van onvoldoende regulatie dient minimaal 3 maanden te bedragen.

1. Is insulinetherapie aangewezen?

Indien patiënten onder maximale orale therapie geen optimale regulatie bekomen zal men overwegen insuline aan de therapie toe te voegen.

Volgende patiënten komen binnen het project in aanmerking voor opstarten van insuline:

- HbA1c > 7,5% en < 10%
- Maximale orale therapie:

Dit wil zeggen een combinatietherapie van een product dat op het niveau van de β -cel werkt (een sulfonyleureum of een glinide) met een product dat een perifere werking heeft (metformine of een glitazone), in voldoende hoge dosis, rekening houdend met tolerantie, neveneffecten en contra-indicaties.

BIJLAGE 1 geeft een overzicht van de verschillende orale antidiabetica die momenteel op de markt zijn en hun maximale dosis.

- HbA1c > 7,5% gedurende minstens 3 maanden

Volgende patiënten komen niet in aanmerking:

1. HbA1c > 10% (in dat geval is doorgaans minstens een 2 injectieschema nodig)
2. Verdenking op diabetes mellitus type 1 (belangrijke symptomatologie en/of ketose)
3. Patiënten jonger dan 40 jaar
4. Zwangere patiënten of zwangerschapswens
5. Ernstige diabetescomplicaties waarvoor intensievere insulinetherapie noodzakelijk is
6. Insulinetherapie is niet meer aangewezen: bvb. ernstige co-morbiditeit met beperkte levensverwachting

In situaties 1-5 wordt patiënt best doorverwezen naar de 2de lijn.

2. Randvoorwaarden voor het opstarten van insuline.

Vooraleer patiënten met insuline worden behandeld dient de patiënt en zijn omgeving duidelijk ingelicht te worden met betrekking tot:

- nut van de insulinebehandeling.
- aanleren zelfcontrole
- herkennen en behandelen van hypoglykemie
- voedingsadvies
- aanleren van zelfinjectie

Wanneer een patiënt voldoet aan de criteria en u overweegt om insuline aan de therapie toe te voegen kan u voor uw patiënt een afspraak maken in de Lokerenveldstraat, 83 Aalst (tel 053/606420)

Voor patiënten die weinig mobiel zijn kan er eventueel een huisbezoek gepland worden.

BIJLAGE 2 geeft een overzicht van het educatiepakket dat aan de patiënten wordt aangeboden binnen het project.

3. Instellen op insuline: keuze insulineschema en startdosering.

Aan de patiënten wordt gevraagd om gedurende enkele weken (minstens 2) twee maal per week een 4 punts-dagcurve te maken en de resultaten met de huisarts te bespreken. Deze resultaten moeten u toelaten om te beslissen of al dan niet tot insulinetherapie moet overgegaan worden.

3.1. Keuze insulineschema:

In dit project worden enkel patiënten opgenomen waarbij het toevoegen van één injectie aan de behandeling aangewezen is. Het toevoegen van één injectie aan de bestaande behandeling is voor de meeste diabetes type 2 patiënten die onvoldoende geregeld zijn onder maximale orale therapie een effectieve en patiëntvriendelijke volgende stap in de behandeling. In dit geval zet men de orale antidiabetica verder en voegt men één insuline-injectie toe. **Denk er aan dat glitazones niet met insuline mogen gecombineerd worden omwille van het risico op hartfalen!** De andere orale antidiabetica (metformine, sulfonylureaderivaten en gliniden) kunnen behouden blijven.

Doorgaans zijn de nuchtere glykemiewaarden te hoog (> 126mg/dl) en in dat geval start men met één insuline-injectie voor het slapengaan. De insuline onderdrukt de nachtelijke glucoseproductie door de lever waardoor de ochtendwaarden normaliseren en de werking van de orale medicatie overdag effectiever zal zijn. Bij normale nuchtere glykemiewaarden en te hoge waarden overdag kan de insuline dosis 's ochtends voor het ontbijt gegeven worden. Dit zal in de minderheid van de gevallen zijn.

De mogelijkheid bestaat dat wanneer de nuchtere glykemie en de glykemiewaarden overdag normaliseren, de dosering van de orale antidiabetica (sulfonylurea of gliniden; metformine blijft behouden) dient aangepast te worden. De insulinedosering blijft ongewijzigd.

Voor het éénmaal daags insulineregime wordt gebruik gemaakt van de middellangwerkende NPH-insulines (HUMULINE NPH, INSULATARD). Wanneer patiënten in de loop van het project voldoen aan de criteria (cfr. BIJLAGE 4) kan eventueel naar LANTUS worden overgeschakeld.

BIJLAGE 3 geeft een overzicht van de soorten insuline die er momenteel op de markt zijn.

3.2. Startdosis insuline?

Men start op met een dosis van 0,1 E/kg lichaamsgewicht (bvb. 8 E voor iemand die 80 kg weegt) met een maximum van 10 E.

3.3. Streefwaarde nuchtere glykemie.

De streefwaarde moet op individuele basis beslist worden door de huisarts in overleg met de patiënt. Wil men een HbA1c lager dan 7.5% bereiken dan moet men naar voldoende lage nuchtere glykemiewaarden streven, namelijk ≤ 125 mg/dl.

De preprandiale glykemieën overdag blijven best < 140 mg/dl.

3.4. Aanpassen insulinedosis?

De ophoging van de dosis gebeurt stapsgewijs om de kans op hypoglykemieën te verkleinen.

- Een injectie voor het slapengaan

De insulinedosering wordt wekelijks aangepast aan de hand van de resultaten van de nuchtere glykemiewaarden.

Aan de patiënt wordt gevraagd om 3 x per week een nuchtere glykemie te bepalen.

De dosis wordt met 2 E per week opgedreven tot minstens één van de drie metingen in het streefgebied komt. Alle nuchtere glykemiewaarden moeten > 70 mg/dl blijven en er mogen geen nachtelijke hypo's optreden (anders mag men niet verder opdrijven en moet men de insulinedosis zelfs terug wat reduceren).

In de opstartfase wordt aan de patiënten ook gevraagd om om de twee weken een 4-puntsdagcurve te maken. Deze dagcurven dienen om zo nodig de orale medicatie aan te passen. Wanneer bvb. de gly-

kemie in de namiddag te veel daalt, dient de ochtend- of middagdosis van het sulfonylureum of glinide vermindert te worden.

De patiënt registreert de meetwaarden en de aanpassing van de insulinedosis in het dagboekje.

In de opstartfase wordt aan de patiënt ook gevraagd om om de twee weken een 4-puntsdagcurve te maken. Deze dagcurven dienen om zo nodig de orale medicatie aan te passen.

Aan de patiënt wordt gevraagd om nauwgezet het vermoeden van hypoglykemie te registreren. De patiënt krijgt een dagboekje waarin dit geregistreerd kan worden. Op indicatie zal eventueel ook gevraagd worden om een nachtelijke waarde (om 3u00) te prikken om nachtelijke hypo's uit te sluiten.

3.5. Wie past de dosis aan?

De huisarts past de insulinedosis aan op basis van het schema onder 3.4.

De huisarts bespreekt met de patiënt hoe dit binnen zijn/haar praktijk het best kan worden georganiseerd. De verpleegkundige wordt op de hoogte gesteld van de afspraken zodat ze dit beleid mee kan ondersteunen.

Voorbeeld:

Aan de patiënt wordt gevraagd om wekelijks telefonisch contact op te nemen en zich in de opstartfase om de twee weken op consultatie aan te melden.

Bij vragen over de aanpassing van de dosering kan de huisarts steeds contact opnemen met de tweede lijn voor overleg.

3.6. Maximale dosis

Wanneer de insulinedosis > 40 E bedraagt dient overschakeling naar een ander insulineschema te worden overwogen. In overleg met de tweede lijn kan eventueel naar twee injecties worden overgeschakeld of de dosis verder worden opgedreven.

3.7. Follow-up

Om de 3 maanden dient een HbA1c waarde gecontroleerd te worden. Wanneer het streefdoel niet bereikt wordt, dient men de op basis van enkele dagprofielen na te gaan hoe de glykemieregeling verder kan verbeterd worden.

We gebruiken als voorbeeld een patiënt behandeld met een injectie van traagwerkende insuline 's avonds (de meest frequente situatie). Bereikt men de nuchtere glykemie streefwaarde? Zo niet, zijn er af en toe 's morgens nuchter of 's nachts hypoglykemische waarden (< 70 mg/dl)? Zo neen, dan

kan men de dosis van de traagwerkende insuline 's avonds verder opdrijven. Zo ja, dan kan overgeschakeld worden naar Lantus als traagwerkende insuline, omdat deze minder hypo's veroorzaakt. Lantus wordt terugbetaald bij patiënten die belangrijke hypo's doen en/of de HbA1c streefwaarde niet bereiken. Men moet dan wel, om na een jaar verlenging van terugbetaling te verkrijgen, een HbA1c waarde van < 7% bereiken. (cfr. Bijlage 4)

Wanneer men met één injectie de glykemieregeling niet voldoende kan verbeteren, wordt doorverwijzing naar de tweede lijn aangeraden.

Eens de patiënt zijn streefwaarden heeft bereikt, volstaan de gewone controleonderzoeken.

Aan de patiënten wordt gevraagd om de twee weken een dagcurve te maken en de resultaten mee te brengen naar het eerstvolgende consult. Bij sterk afwijkende waarden dienen patiënten sneller te consulteren.

4. Relatieve bezwaren tegen insulinegebruik.

4.1. Risico op hypoglykemie

Een scherpe metabole instelling verhoogt het risico op het optreden van hypoglykemie. Om dit risico zoveel mogelijk te beperken dient de insulinedosering zeer geleidelijk te worden opgedreven en moeten de patiënten voorgelicht worden over de gevolgen van insulinebehandeling. Educatie dient aandacht te besteden aan het vroegtijdig leren herkennen van hypoglykemische klachten en de behandeling ervan. Zelfcontrole bij vermoeden van hypoglykemie dient gestimuleerd.

4.2. Gewichtstoename

Ten gevolge van een verbeterde metabole controle treedt in de regel gewichtstoename op na het starten van insuline. De gewichtstoename blijft echter meestal beperkt en heeft minder nadelige gevolgen dan een chronische hyperglykemie.

4.3. Hyperinsulinemie

De vrees voor hyperinsulinemie heeft terughoudendheid veroorzaakt bij het voorschrijven van insuline aan diabetes mellitus type 2 patiënten. Beschikbare gegevens over de relatie tussen hyperinsulinemie en atherosclerose wijzen echter meer in de richting van een pathogenetische rol van insulineresistentie dan op een mogelijke betrokkenheid van hyperinsulinemie op zich bij atheromatose.

BIJLAGE 1: Maximale dagelijkse dosis van orale antidiabetica.

Klasse	Productnaam	Merknaam	Maximale dosis
Biguaniden	Metformine	Glucophage Metformax Merck-Metformine Metformax Metformiphar	2 à 3 x 850 mg
Glitazones	Pioglitazon	Actos	30 mg in één inname
	Rosiglitazon	Avandia	8 mg in 1 of 2 innamen
Sulfonylurea Eerder kortwerkend	Gliclazide	Diamicron Merck-Gliclazide	3x80 mg
	Glipizide	Glibinese Minidiab	3x5 mg
	Gliquidone	Glurenorm	3x30 mg
----- Langwerkend	Glibenclamide	Bevoren Daonil Euglucon	3 x 5 mg
	Gliclazide	Uni-Diamicron	120 mg in één inname
	Glimepiride	Amarylle	6 mg in één inname
Gliniden	Repaglinide	NovoNorm	4 x 4 mg
Inhibitoren van de α -glucosidasen	Acarbose	Glucobay	3 x 100 mg
Combinaties	Productnaam	Merknaam	Maximale dosis
Biguanide + sulfonylureum	Metformine + glibenclamide	Glucovance	3 x 500/5 mg
Biguanide + glitazone	Metformine + rosiglitazone	Avandamet	4 x 500/2 mg

BIJLAGE 2: Aanbod educatie bij insuline-opstart.

Educatie van de patiënt in drie fasen:

Patiënten die zich aanmelden voor insulineopstart krijgen een educatiepakket aangeboden door de verpleegkundigen verbonden aan het project.

Dit pakket wordt in drie fasen aangeboden.

FASE 1 = Is insulinetherapie aangewezen?

- algemeen educatiepakket
- aanleren van zelfcontrole

Wanneer de patiënt zelf niet meer in staat is om aan zelfcontrole te doen, zal de mantelzorg en de thuisverpleegkundige van de patiënt in de educatie worden ingeschakeld.

- peilen naar weerstanden voor insulinetherapie

Hierna wordt aan de patiënt gevraagd om gedurende 2 weken 2 maal per week een 4 punts-dagcurve te maken en de resultaten van deze dagcurven met de huisarts te bespreken.

FASE 2 = Opstart insuline

Indien uit de resultaten blijkt dat insulinetherapie is aangewezen, kan u voor de patiënt een nieuwe afspraak maken in de Lokerenveldstraat en wordt in overleg met de verpleegkundige de opstart van insuline begeleid.

Het pakket is verschillend voor patiënten die in staat zijn tot zelfzorg en voor patiënten die niet meer in staat zijn tot zelfzorg.

Voor patiënten die **tot zelfzorg in staat** zijn omvat de educatie volgende aspecten:

- informatie rond opstarten insuline
- zelfcontrole bij insuline-therapie
- educatie rond hypoglykemie (symptomen & aanpak hypoglykemie)
- injectietechnieken (gebruik van de pen, injectieplaats & rotatieschema)
- bewaren van insuline
- zo nodig advies in specifieke situaties (reizen, ..)

Voor patiënten die **niet tot zelfzorg in staat** zijn, wordt de educatie gegeven in overleg met de thuisverpleegkundige en de mantelzorg.

FASE 3 = Opvolgen insuline-opstart

Voor patiënten die ***in staat zijn tot zelfzorg*** worden in de loop van het jaar volgend op de insuline-opstart twee educatiesessies voorzien (+/- ½ uur).

De belangrijkste aspecten van die educatie omvatten:

- controle zelfcontrolemateriaal
- controle injectietechnieken
- controle injectieplaatsen

Afhankelijk van de noden van de patiënt kan dit aanbod aangepast worden.

Voor patiënten die ***niet in staat zijn tot zelfzorg*** worden deze educatiesessies gepland in overleg met de thuisverpleegkundige en de mantelzorg.

BIJLAGE 3: Soorten insuline, die kunnen ingeschakeld worden bij een behandeling met één injectie.

INTERMEDIAIRE WERKINGSDUUR:

HUMULINE NPH (flacon of penvullingen)

INSULATARD HM (flacon of penvullingen)

De hypoglycemische werking van deze insulines begint 1 à 2 uur na de subcutane toediening en duurt 10 tot 18 uur.

TRAAGWERKENDE:

LANTUS (penvullingen): ATTEST VEREIST

Humuline ultralong is een traagwerkende insuline met een erg onvoorspelbaar werkingsprofiel (grote variatie van dag tot dag en van patiënt tot patiënt) en raden we daarom af. Lantus is een ultratraagwerkende insuline-analoog met een veel stabielere werkingsprofiel. Deze insuline heeft geen enkele piekwerking. Hij werkt 24-30 uur, waardoor na enkele dagen een steady-state wordt bereikt.

BIJLAGE 4: Terugbetalingscriteria voor LANTUS

Eerste aanvraag (voor een periode van 12 maanden):

- 1) Patiënt is opgenomen in een conventie voor autoregulatie die de voorwaarden van de conventie respecteert en behoort tot groep 1 of 2 van deze conventie (basaal-bolus schema).

- 2) Patiënt met type 2 diabetes behandeld met een combinatie van orale antidiabetica en insuline die voldoet aan tenminste één van de twee volgende voorwaarden:
 - a. Patiënt met HbA1c > 7,5 % onder de combinatie orale antidiabetica met één maal per dag toegediend NPH, Ultratard® HM, Humuline® Long of menginsulines
 - b. Patiënt heeft een ernstige hypoglykemie meegemaakt (nood aan hulp door derden) onder de combinatie orale antidiabetica met één maal per dag toegediend NPH, Ultratard® HM, Humuline® Long of menginsulines

Verlenging van terugbetaling (voor een periode van 12 maanden):

- 1) Patiënt is opgenomen in een conventie voor autoregulatie die de voorwaarden van de conventie respecteert en behoort tot groep 1 of 2 van deze conventie (basaal-bolus schema).

- 2) Patiënt met type 2 diabetes waarbij één injectie Lantus® wordt gecombineerd met één of meer orale antidiabetica en met een HbA1c < 7% waarbij deze test binnen de laatste 3 maanden werd uitgevoerd. Deze dosering werd samen met deze aanvraag naar de adviserend geneesheer van de verzekeringsinstelling opgestuurd.