

Diabetes/ Geneesmiddelen

Behandeling van type-2-diabetes met insuline glargine

Onder meer wegens het verhoogde risico van hypoglykemie bij de behandeling met insuline was er al langer behoefte aan een langwerkend insulineanalogue met een beter voorspelbaar werkingsprofiel. Sinds enige tijd is met insuline glargine een dergelijke langwerkende insuline beschikbaar. Hoe werkt het middel? Welke patiënten kunnen worden overgezet?

R. Holtrop

Redactionele coördinatie:
K. Wils

EXPRESINFORMATIE

Toediening van insuline kan vereist zijn om de metabole instelling te optimaliseren. De bestaande middellang- en snelwerkende insulines bootsen de natuurlijke insulinesecretie onvoldoende na. Daardoor bestaat het risico van hypoglykemie. Een langwerkende insuline kan dat probleem oplossen.

Insuline bij type-2-diabetes

Bij type-2-diabetes neemt de disfunctie van de bètacel in de loop van de jaren toe. Vanwege het belang van een optimale glykemische instelling wordt bij de behandeling van type-2-diabetes in toenemende mate gebruikgemaakt van insuline. Geschat wordt dat uiteindelijk bij 25 tot 30% van de patiënten met type-2-diabetes insuliner therapie noodzakelijk is om een bevredigende glykemische instelling te bereiken.

De toenemende bètaceldisfunctie leidt tot teloorgang van de vroege

insulinerespons als reactie op de maaltijd. Samen met insulineresistentie geeft dat aanleiding tot postprandiale en late hyperglykemie.

Bij insuliner therapie wordt geprobeerd om het natuurlijke insulineprofiel na te bootsen. Dat fysiologische insulineprofiel bestaat uit een relatief constante basale insulinespiegel die met name de glucoseproductie door de lever (neoglucogenese) controleert. Daarnaast volgen er scherpe insulinepieken die het glucoseaanbod na de maaltijden moeten opvangen.

Problemen bij behandeling met insuline

De werkingsduur en het piekmoment van snel- en middellangwerkende insulines lopen niet altijd synchroon met de insulinebehoefte van de patiënt. De beschikbare humane insulinepreparaten en insulineanalogen verschillen onderling wat betreft het moment waarop hun werking inzet, het tijdstip waarop het effect maximaal is en de werkingsduur (zie figuur 1).

NPH-insuline kent een werkingsduur van ongeveer 16 uur die ten dele dosisafhankelijk is. Het effect is dus te beperkt in tijd om met toediening eenmaal per dag een etmaal af te dekken; in het algemeen is minstens tweemaal daags injecteren noodzakelijk. Bovendien is er ongeveer 6 uur na toediening een uitgesproken, dosisafhankelijk piekmoment waarbij een maximaal effect optreedt. Dat kan hypoglykemie veroorzaken. Bij snelwerkende insulines treedt het maximale glucoseverlagende effect drie uur na toediening op. Na ongeveer 8 uur is snelwerkende insuline uitgewerkt. Dat betekent ook dat tot 6 uur na de postprandiale glucosepiek nog verhoogde insulinespiegels aanwezig zijn. Daardoor bestaat een kans op hypoglykemie. De ultrasnelwerkende insulineanalogen hebben een effect dat 2 tot 5 uur aanhoudt.

Er bestond dus behoefte aan een insuline met een gelijkmatige, piekloze werking die zonder cumulatie een etmaal afdekt. Recentelijk is een dergelijke

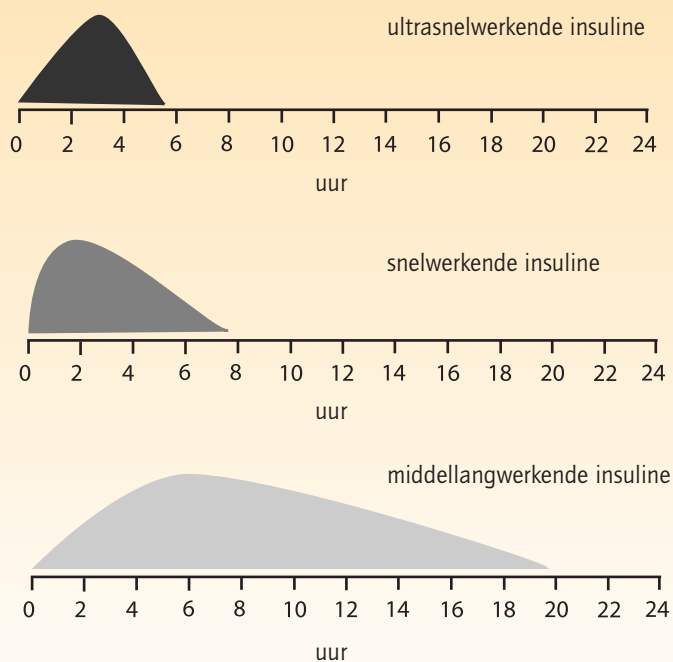
diabetes mellitus type 2 (*diabetes mellitus, type 2*) – insuline/therapeutisch gebruik (*insulin/therapeutic use*)

Casus

Bij een 54-jarige vrouw is 8 jaar geleden type-2-diabetes vastgesteld. Aanvankelijk werd zij met orale antidiabetica behandeld; gedurende de eerste 3 jaar met alleen glibenclamide 3 dd 80 mg, waaraan vervolgens metformine werd toegevoegd tot een dosis van 3 dd 850 mg. Wegens een niet-optimale glykemische instelling werd 3 jaar geleden besloten over te gaan op insulinothérapie. De orale therapie werd met alleen metformine 3 dd 850 mg voortgezet en er werd gestart met een mengsel van snel- en middellangwerkende insuline (30/70), twee keer per dag, bij het ontbijt en het avondeten. De begindosis van 12 E bij het ontbijt en 6 E bij het avondeten werd opgevoerd tot 28 E 's morgens en 16 E 's avonds.

Ondanks de ophoging bleef de nuchtere glucose tussen 140-180 mg/dl en was de glykemische instelling niet bevredigend; het HbA_{1c} bedroeg 8,1%. Verdere verhoging van de dosis bij het avondeten tot meer dan 16 E resulteerde in regelmatig optredende hypoglykemieën gedurende de nacht.

Met de patiënte werd besproken dat overzetten op langwerkende insuline met eenmaal injecteren 's morgens misschien tot een betere glykemische regulatie zou leiden zonder toename van het aantal hypoglykemieën. De metformine werd gehandhaafd en er werd begonnen met insuline glargine met 70% van het aantal eenheden dat de patiënte tot dat moment spoot (28 E + 16E x 70% = 30,8 E). Uiteindelijk kon met 46 E een bevredigende glykemische instelling bereikt worden met een HbA_{1c} van 7,0% en een gemiddelde nuchtere glucose van 115 mg/dl. De nachtelijke hypoglykemieën waren beduidend verminderd.



Figuur 1 – Weringsprofiel van de verschillende insulines.

lijke insuline beschikbaar gekomen: insuline glargine.

EXPRESINFORMATIE Insuline glargine heeft een langdurig, piekloos weringsprofiel. Het vermindert het risico van nachtelijke hypoglykemie en resulteert in een beter HbA_{1c} dan NPH-insuline. Combinatie met een oraal antidiabeticum is mogelijk en resulteert in een betere metabole instelling. Een nadeel is dat het middel niet kan worden gemengd met andere insulines.

Eigenschappen van insuline glargine

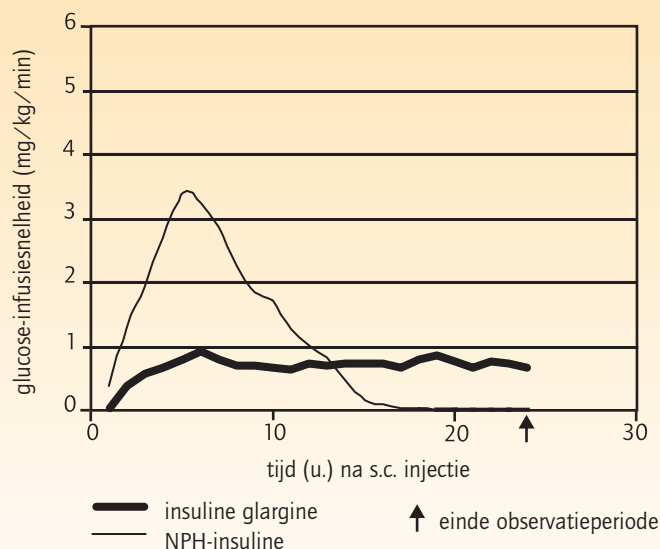
Insuline glargine^a wordt gekenmerkt door een piekloos profiel met een voorspelbare werking. Binnen 1,5 uur na subcutane toediening wordt de glucoseverlagende activiteit van insuline glargine merkbaar en na 4 uur is een plateau fase bereikt die gedurende 24 tot 30 uur aanhoudt (zie figuur 2).¹⁻⁵ De farmacokinetische eigenschappen van insuline glargine worden toegelicht in de kadertekst ('Insuline glargine: farmacokinetische eigenschappen').

Effecten van insuline glargine

- Bij behandeling met insuline glargine worden minder nachtelijke hypoglykemieën gerapporteerd dan bij behandeling met NPH-insuline.⁶⁻⁹

- Insuline glargine resulteert in een grotere reductie van het HbA_{1c} dan NPH-insuline.⁹⁻¹¹ In klinische studies bij patiënten met type-2-diabetes resulteert toediening eenmaal daags, in vergelijking met één of twee keer daags NPH-insuline, in een verlaging van de nuchtere bloedglucosewaarde bij een gelijkblijvend HbA_{1c}.⁸ Bovendien kon bij de groep die met insuline glargine werd behandeld een afname van het

a. Lantus



Figuur 2 – Werkingsprofiel van insuline glargine, vergeleken met NPH-insuline.

aantal hypoglykemieën waargenomen worden. Insuline glargine leidde niet tot meer gewichtstoename dan NPH-insuline.

- Toevoeging van insuline glargine aan orale bloedglucoseverlagende therapie geeft bij patiënten met type-2-diabetes een HbA_{1c}-daling die vergelijkbaar is met die van een combinatie van NPH-insuline met orale middelen. De toevoeging van insuline glargine aan orale medicatie ging gepaard met minder nachtelijke hypoglykemieën dan de toevoeging van NPH-insuline.^{4,7,12,13} Een behandelingschema waarbij insuline glargine in de ochtend met orale medicatie gecombineerd wordt, resulteert in een betere glykemische controle dan orale medicatie met insuline glargine voor de nacht.⁹

Nadelen

Insuline glargine kan niet gemengd worden met andere insulines, bijvoorbeeld snelwerkende. Dat kan een nadeel zijn wanneer eventuele postprandiale

glucosepieken met extra bolussen snelwerkende insuline opgevangen moeten worden. Door de zure pH van de insulineoplossing ontstaat bij 3 tot 4% van de patiënten pijnlijke irritatie op de injectieplaats.

Het insulinetoedieningssysteem voor insuline glargine is beperkt: per injectie kunnen maximaal 60 eenheden worden toegediend. Dat speelt in de praktijk waarschijnlijk geen rol omdat patiënten die een insulinebehoefte van meer dan 60 eenheden van langwerkende insuline hebben op een schema voor intensievere insulinetherapie overgezet zullen worden.

EXPRESINFORMATIE

Er zijn nog geen harde argumenten om bij de overstap van orale middelen op insuline de voorkeur te geven aan insuline glargine. Overzetting kan worden overwogen als geen optimale metabole regulatie wordt bereikt met middellangwerkende insuline of

een insulinemengsel van snel- en middellangwerkende insulines. Patiënten die vooral baat zullen hebben bij langwerkende insuline, zijn personen die voor insulinetoediening afhankelijk zijn van thuiszorgproblemen en diabetici die hypoglykemische episoden niet zien aankomen.

Indicaties

- **Van orale middelen naar insuline.** Het langwerkende insulineanaaloog insuline glargine kan worden overwogen bij patiënten die van glucoseverlagende medicatie moeten worden overgezet op insuline. De argumenten voor deze keuze worden sterker naarmate bij deze patiënten sprake is van de wens tot een strenge metabole regulatie of moeilijk behandelbare hypoglykemieën. Er zijn evenwel nog geen harde argumenten om bij de overstap van orale middelen op insuline de voorkeur te geven aan insuline glargine boven andere insulines.

- **Van snelwerkende en middellangwerkende insuline naar glargine.** Er bestaat geen reden om patiënten die goed gereguleerd zijn met NPH-insuline of met een mengsel van snel- en middellangwerkende insuline over te zetten op insuline glargine. Wel kan overzetting naar insuline glargine worden overwogen in de volgende situaties.

– Overzetting is aan de orde wanneer toediening van NPH-insuline eenmaal daags (voor de nacht) of tweemaal per dag (voor het ontbijt en voor de nacht) niet tot een optimale instelling leidt.

Bij patiënten die overstappen van eenmaal per dag middellangwerkende insuline, kan in principe hetzelfde aantal eenheden gehandhaafd blijven. Bij de overstap van NPH-insuline tweemaal per dag naar insuline glargine

eenmaal per dag wordt begonnen met een dosis die 70% van de totale dagdosis NPH-insuline bedraagt.

– Daarnaast kan insuline glargine worden toegepast bij patiënten die geen goede glykemische instelling bereiken door toediening van een insulinemengsel van snel- en middellangwerkende insuline tweemaal daags of bij wie dosisverhoging een onaanvaardbaar risico van hypoglykemie impliceert. Wel moet in deze situatie eerst worden geprobeerd om de samenstelling van het insulinemengsel te veranderen zodat een andere verhouding ontstaat van snel- en middellangwerkende insuline. Als dat het probleem niet oplost, kan de overstap naar een langwerkend insulineanalogue worden gemaakt. Men vervangt dan de toediening van het insulinemengsel tweemaal daags door eenmaal per dag insuline glargine, in een dosis die 70% bedraagt van het totaal aantal eenheden NPH-insuline.

– Ook bij patiënten die intensievere insulinoth therapie krijgen, kan insuline glargine een prominente plaats veroveren. Bij deze intensieve insulinothera-

pie, die wordt gekenmerkt door viermaal daags spuiten, wordt insuline glargine voor het slapengaan gecombineerd met snelwerkende insuline voor elke maaltijd. Snelwerkende insuline voor elke maaltijd, gecombineerd met insuline glargine voor de nacht, liet een glykemische instelling zien die beter was dan die van snelwerkende insuline voor de maaltijden met NPH-insuline voor de nacht.¹³

Insuline glargine in de praktijk

Insulinoediening eenmaal per dag is een mogelijke strategie om een adequate glykemische instelling te bereiken bij zelfstandig wonende patiënten die voor hun subcutane insulinoediening aangewezen zijn op hulp van de thuiszorgverpleging.

Het minder frequent optreden van nachtelijke hypoglykemieën bij insuline glargine kan een voordeel betekenen bij patiënten die een episode van hypoglykemie minder goed voelen aankomen. Te denken valt aan patiënten met uitgebreide autonome neuropathie, diabetici bij wie een hypoglykemie zich langzaam ontwikkelt, patiënten die in het verleden zijn overgezet van dierlijke

op humane insuline, bij wie antistofvorming een rol speelt, en personen met een al zeer lang bestaande diabetes mellitus.

Door de uitbreiding van het insulinearsenaal met langwerkende insulineanalogen is één van de belangrijkste barrières weggevallen om bij een niet-optimale glykemische instelling van orale medicatie op insuline over te stappen. Voor de huisarts wordt het nu gemakkelijker om ook daadwerkelijk de overstap te maken van orale medicatie op een combinatie van orale medicatie met insuline. Daardoor wordt het waarschijnlijk in de toekomst ook mogelijk om bij type-2-diabetes lagere streefwaarden voor nuchtere bloedglucose te formuleren.

Conclusie

Met de introductie van insuline glargine is er voorzien in een behoefte aan een langwerkende insuline met een voorspelbare werking. Het middel resulteert in minder nachtelijke hypoglykemieën, een grotere reductie van het HbA_{1c} en een lagere hypoglykemie bij het ontwaken. Toediening van insuline glargine kan een zinvolle strategie

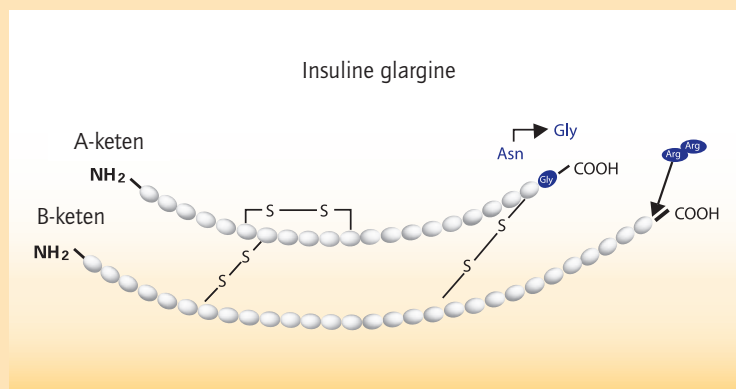
UNI DIAMICRON[®] 30 mg

TABLETTEN MET GEWIJZIGDE VRIJSTELLING

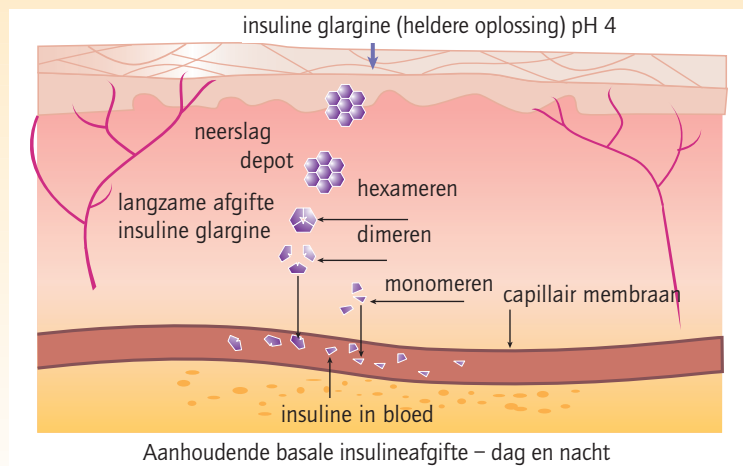
Insuline glargine: farmacokinetische eigenschappen

Insuline glargine verschilt op drie plaatsen van humaan insuline (zie figuur 1). Deze veranderingen in het insulinemolecuul zorgen ervoor dat het iso-elektrisch punt van insuline glargine verschuift. Dat heeft twee belangrijke gevolgen. Ten eerste is het middel volledig oplosbaar bij een pH van 4 (in de insulinepatroon), terwijl het bij de meer neutrale pH van het subcutane weefsel een lage oplosbaarheid vertoont. Een ander gevolg is een sterkere neiging tot hexameervorming van insuline.

Deze beide eigenschappen zijn verantwoordelijk voor de verlengde werking van insuline glargine. Door de lage oplosbaarheid en hexameervorming ontstaat een stabiele neerslag. Vanuit een subcutaan depot wordt glargine langzaam vrijgemaakt en in de circulatie opgenomen. Eenmaal vrijgekomen in de circulatie zijn de insuline glargine en gewone insuline equipotent (zie figuur 2).



Figuur 1 – Structuurformule van insuline glargine. De twee extra arginineaminozuren aan het NH₂-einde van de bètaketen resulteren in een verschuiving van het iso-elektrisch punt naar een pH van 5,4. Hierdoor slaat insuline glargine neer bij de fysiologische meer neutrale pH van het subcutane weefsel, waaruit het dan langzaam vrijkomt. Insuline glargine is oplosbaar in de patroon van de insulinepen met een pH van 4.



Figuur 2 – Werkingsmechanisme van insuline glargine.

zijn bij zelfstandig wonende patiënten die voor hun subcutane insulinetoediening aangewezen zijn op hulp van thuiszorgverpleging, en bij patiënten die een episode van hypoglykemie minder goed voelen aankomen.

R. Holtrop is huisarts in Ermelo, Nederland.

Referenties:

- Dunn CJ, Plosker GL, Keating GM, McKeage K, Scott LJ. Insuline glargine. *Drugs* 2003; 63 (16):1743-78.
- Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. *Diabetes* 2000;49:2142-8.
- Owens DR, Coates PA, Luzio SD, et al. Pharmacokinetics of 125 I- labeled insuline glargine in healthy men. *Diabetes Care* 2000;23: 813-9.
- Raskin P, Klaff L, Bergenstal R, et al. A 16-week comparison of the novel insulin analog insuline glargine (Hoe 901) and NPH insulin used with insulin lispro in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23(11):1666-71.
- Gerich J, et al. *Diabetologia* 2003;46(suppl 2): abstract 783.
- Ratner RE, Hirsch IB, Neifing JL, et al. Less hypoglykemia with insuline glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23(5):639-43.
- Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J (on behalf of the Insuline Glargine 4002 Study Investigators). Randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003;26(11):3080-6.
- Yki-Järvinen H, Dressler A, Ziemer M, et al. Less nocturnal hypoglykemia and better post-dinner glucose control with bedtime insuline glargine compared with bedtime NPH- insulin during insulin combination therapy in type-2-diabetes. *Diabetes Care* 2000;23(8):1130-6.
- Fritsche A, Schweitzer MA, Häring H-U, et al. Glimperide combined with morning insuline glargine, bedtime neutral protamine hagedorn insulin, or bedtime insuline glargine in patients with type-2-diabetes; a randomised, controlled trial. *Ann Int Med* 2003;138(12):952-60.
- Massi Benedetti M, Humburg E, Dressler A, et al. A one-year, randomised, multicentre trial comparing insuline glargine with NPH insulin in combination with oral agents in patients with type-2-diabetes. *Horm Metab Res* 2003;35:189-96.
- Pieber TR, Eugene-Jolchine I, Derobert E, et al. Efficacy and safety of HOE 901 versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23(2):157-62.
- Yki-Järvinen H, Dressler A, Ziemer M, et al. Less nocturnal hypoglykemia and better post-dinner glucose control with bedtime insuline glargine compared with bedtime NPH- insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23(8):1130-6.
- Rosenstock J, Schwartz SI, Clark ChM, et al. Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28-week comparison of insuline glargine (HOE901) and NPH insulin. *Diabetes Care* 2001;24:631-6.