

# NPH-insuline of langwerkende insulineanalogen bij volwassenen met DM2?

Hans van Hateren, Jaap Kroon

Bij de start van een behandeling met insuline is NPH-insuline het middel van voorkeur, maar in de praktijk kiezen huisartsen toch vaak voor een langwerkend insulineanaloog. De langere werkingsduur en minder piekwerking van de insuline zouden leiden tot een betere regulatie en minder hypoglykemieën. De auteurs van een cochrane review vergeleken daarom NPH-insuline met de langwerkende insulineanalogen. Het totaal aantal hypoglykemieën was weliswaar lager bij de langwerkende insulineanalogen, maar er werd geen verschil aangetoond voor ernstige hypoglykemieën.

De gebruikte streefwaarden van de onderzoeken waren lager dan in Nederland gangbaar is en er was het nodige aan te merken op de (lage) bewijskracht.<sup>1</sup> De conclusie is dat NPH-insuline leidt tot een vergelijkbare glykemische regulatie. Er is dus geen reden insulineanalogen voor te schrijven.

## COCHRANEREVIEW

In 1921 ontdekten Banting en Best insuline. In 1982 slaagden erin menselijke insuline na te maken door toepassing van recombinant-DNA-technieken. Door het koppelen van de insuline aan protamine (eiwit) ontstond de NPH-insuline, ook

wel isofaan insuline genoemd. De koppeling van protamine aan insuline zorgt ervoor dat insuline minder goed oplosbaar wordt en dat de afgifte van de insuline vanuit de subcutis naar het bloed vertraagt. In 1996 vond de ontwikkeling plaats van de snelwerkende analogen, later gevolgd door de langwerkende analogen.<sup>2</sup> Het gaat hier om de insulines glargine, detemir en (van recentere datum) degludec. In theorie hebben de insulineanalogen een aantal voordelen, namelijk een langere werkingsduur en minder piekwerking. Het aantal hypoglykemieën zou daarmee kunnen afnemen zonder dat het ten koste gaat van de glykemische regulatie. De auteurs van deze cochrane review vergeleken NPH-insuline met de langwerkende analogen om te kijken of deze theoretische voordelen ook daadwerkelijk bestaan.

De auteurs zochten naar gerandomiseerde onderzoeken met een minimale onderzoeksduur van 24 weken. De primaire uitkomstmaten waren diabetesgerelateerde complicaties, hypoglykemieën en kwaliteit van leven. Secundaire uitkomstmaten waren sterfte, bijwerkingen, sociaaleconomische effecten en het HbA1c. De auteurs zochten in alle relevante medische databases tot en met 5 november 2019. Zij includeerden uiteindelijk een totaal van 24 afgeronde onderzoeken in de



NPH-insuline werkt net zo goed als langwerkende insulineanalogen, maar is wel goedkoper.

Foto: Shutterstock

cochranereview. Zestien onderzoeken vergeleken NPH-insuline met insuline glargine (100 U/ml) en 8 onderzoeken vergeleken NPH-insuline met insuline detemir. De auteurs vonden geen vergelijkende onderzoeken tussen NPH en glargine (300 U/ml) of tussen NPH en degludec.

Het aantal bevestigde hypoglykemieën (gedefinieerd als een glucosewaarde < 3 mmol/l) lag lager bij de langwerkende analogen dan bij NPH-insuline. Het relatieve risico bedroeg 0,88 (95%-BI 0,81 tot 0,96) voor insuline glargine en 0,48 (95%-BI 0,32 tot 0,71) voor insuline detemir. Het relatieve risico van een ernstige hypoglykemie – waarbij hulp van derden noodzakelijk was – was 0,68 (95%-BI 0,46 tot 1,01) voor insuline glargine in vergelijking met NPH-insuline, en 0,45 (95%-BI 0,17 tot 1,20) voor insuline detemir in vergelijking met NPH-insuline. Deze ernstige hypoglykemieën kwamen zelden voor. Bovendien werden in de geïncludeerde onderzoeken veel lagere streefwaarden gehanteerd dan in Nederland gebruikelijk is. Zo waren de streefwaarden in de onderzoeken met detemir: nuchtere glucose 4-7 mmol/l, glucose voor de nacht 4-7 mmol/l en HbA1c 5,8-6,4% (40-46 mmol/mol). De kwaliteit van bewijs varieerde voor de uitkomstmaat hypoglykemie van laag tot zeer laag. Wat betreft het effect op het verlagen van het HbA1c vonden de auteurs geen relevante verschillen tussen NPH-insuline en de analogen glargine en detemir. Wat betreft effecten op het gewicht vonden zij ook geen relevante verschillen. Voor alle andere eindpunten rapporteerden de onderzoekers weinig tot geen gegevens, waardoor het niet mogelijk is om hierover conclusies te trekken.

## COMMENTAAR

In alle NHG-Standaarden Diabetes Mellitus type 2 die sinds 2006 zijn verschenen, is het advies om bij de start met insuline te kiezen voor NPH-insuline.<sup>3</sup> Desondanks wordt nog steeds vaak besloten om te starten met insuline glargine. In de eerste lijn start slechts een derde van de nieuwe gebruikers met NPH-insuline, de meeste nieuwe gebruikers starten met insuline glargine.<sup>4</sup> Noot 93 van de huidige NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 beschrijft een systematische literatuurzoekactie (tot en met mei 2016) naar gerandomiseerde onderzoeken en systematische reviews die de langwerkende insulineanalogen en NPH-insuline met elkaar vergelijken. Hoewel de besproken cochrane review een aantal nieuwe

onderzoeken vond, is de eindconclusie niet anders. Er bestaan geen verschillen op het gebied van verandering van het HbA1c en gewicht. Op basis van de lage kwaliteit van bewijs was de conclusie in de NHG-Standaard dat het onduidelijk is hoe glargine en detemir zich verhouden tot NPH-insuline ten aanzien van (ernstige) hypoglykemieën. De huidige cochrane review verandert die conclusie niet. Dat het gebruik van NPH-insuline ook veilig is blijkt uit de retrospectieve analyse van Lipska: bij patiënten met diabetes mellitus type 2 die startten met basale insuline was, in vergelijking met NPH-insuline, een langwerkend analoog niet geassocieerd met een verminderde kans op een SEH-bezoek of ziekenhuisopname door een hypoglykemie.<sup>5</sup> Het wordt hoog tijd dat de richtlijnen aanzien van insuline in de eerste lijn wordt opgevolgd. De analogen hebben geen bewezen voordeel maar zijn wel duurder. ■

## LITERATUUR

1. Semlitsch T, Engler J, Siebenhofer A, Jeitler K, Berghold A, Horvath K. (Ultra-)long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;11:CD005613.
2. Verhoeven S, Van Hateren KJJ, Bilo HJG, Verhoeven RP, Houweling ST, Kleefstra N. Diabetes Mellitus type 2. De achtergronden. Zeist: Langerhans, 2015.
3. NHG-werkgroep Diabetes mellitus type 2. NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2. Versie 5.3, september 2018. Utrecht: NHG, 2018.
4. Instituut Verantwoord Medicijngebruik. MedicijnBalans. [www.medicijngebruik.nl/nieuwe-geneesmiddelen](http://www.medicijngebruik.nl/nieuwe-geneesmiddelen).
5. Lipska KJ, Parker MM, Moffet HH, Huang ES, Karter AJ. Association of initiation of basal insulin analogs vs neutral protamine hagedorn insulin with hypoglycemia-related emergency department visits or hospital admissions and with glycemic control in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2018;320:53-62.

Van Hateren KJJ, Kroon J. NPH-insuline of langwerkende insulineanalogen bij volwassenen met DM2? Huisarts Wet 2021;DOI:10.1007/s12445-021-1111-5. Huisartsenpraktijk Floralaan-Meeuwenplein, Hardenberg: K.J.J. van Hateren, huisarts en penningmeester Stichting Langerhans Onderzoeksinstituut, Ommen, [hateren.langerhans@gmail.com](mailto:hateren.langerhans@gmail.com). Diabetes Zorggroep PoZoB, Veldhoven: J. Kroon, stafarts en kaderhuisarts diabetes. Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

Dit is een PEARL, bruikbare wetenschap voor de werkvloer op basis van Cochrane Database of Systematic Reviews.