

SU-derivaten bij starten insuline: toch maar stoppen?

Samenvatting

Van Avendonk MJP, Gorter KJ, Van den Donk M, Van Haeften TW, Rutten GEHM. *SU-derivaten bij starten insuline: toch maar stoppen? Huisarts Wet* 2012;55(4):152-8.

ACHTERGROND Patiënten met diabetes mellitus type 2 die starten met insuline, doen dat meestal in combinatie met metformine als oraal bloedglucoseverlagend middel. Sommigen krijgen daarbij ook een sulfonylureumderivaat (SU-derivaat) voorgeschreven, maar de richtlijnen zijn het er niet over eens of dit zinvol is. Wij onderzochten of het gebruik van een SU-derivaat naast metformine en insuline toegevoegde waarde heeft voor de bètacelfunctie en de glykemische controle.

METHODE In een open, enkelblinde, gerandomiseerde trial volgden wij twaalf maanden lang 39 patiënten die wegens onvoldoende glykemische controle gestart waren met insuline glargine. Wij randomiseerden de deelnemers, die bij aanvang allen metformine en een SU-derivaat gebruikten, in een groep die het SU-derivaat continueerde en een groep die daarmee stopte. Onze primaire uitkomstmaat was de C-peptide-glucoseratio, een maat voor de resterende bètacelfunctie.

RESULTATEN Na een jaar insuliner therapie was er geen verschil in de C-peptide-glucoseratio tussen beide groepen ($p = 0,097$). Wel was het aantal hypoglykemieën hoger in de groep die een SU-derivaat bleef gebruiken ($p = 0,043$) en leek ook de gewichtstoename in deze groep groter, al was dat laatste verschil niet significant ($p = 0,054$).

CONCLUSIE In onze relatief kleine onderzoekspopulatie had het continueren van een SU-derivaat tijdens insuliner therapie met metformine geen significant effect op de resterende bètacelfunctie. Wel waren er vaker hypoglykemieën in de SU-groep. Deze bevindingen leiden tot de voorlopige aanbeveling om bij patiënten met diabetes type 2 het SU-derivaat te stoppen wanneer zij met insuline beginnen.

INLEIDING

In de behandeling van diabetes type 2 is de nadruk de laatste twintig jaar steeds meer komen te liggen op het bereiken van optimale glykemische controle ($HbA_{1c} < 53 \text{ mmol/mol}$ of $< 7,0\%$). Het logische gevolg is dat sommige patiënten al in een eerder stadium van het ziekteproces insuline krijgen voorgeschreven. Insuline heeft echter bijwerkingen, zoals hypoglykemieën en gewichtstoename, en de subcutane injecties zijn voor veel patiënten een drempel. Dat maakt veel artsen en pa-

tiënten huiverig om ermee te starten.^{1,3} Een simpel en effectief insuliner regime kan helpen deze weerstand te overwinnen, en een Cochrane-review heeft aangetoond dat men in dat geval het best kan beginnen met een eenmaal daags basaal insuliner regime, toegevoegd aan orale bloedglucoseverlagers.⁴ Hier zijn de richtlijnen tegenstrijdig, maar in de dagelijkse praktijk is metformine de meest gebruikte orale bloedglucoseverlager, al dan niet in combinatie met een sulfonylureumderivaat (SU-derivaat).^{4,7} In 2010 telde Nederland 830.000 gebruikers van diabetesmedicatie, en van deze patiënten gebruikten er bijna 150.000 zowel insuline als orale glucoseverlagende middelen.⁸ Een vragenlijstonderzoek wees uit dat 68% van de huisartsen zelf startte met de insuliner therapie, en dat het daarbij meestal (78%) ging om eenmaal daags langwerkend insuline.⁹ Door de verschuiving van de diabeteszorg van de tweede naar de eerste lijn zal dit percentage ondertussen zijn toegenomen.

Metformine remt de afgifte van glucose door de lever en vermindert daarmee de dagelijkse benodigde dosis exogeen insuline, zodat de gewichtstoename beperkt blijft.¹⁰⁻¹⁴ Bovendien vermindert het middel het risico op cardiovasculaire complicaties.^{13,15} Metformine wordt dus beschouwd als het middel van eerste keuze, ook in combinatie met insuline. SU-derivaten verhogen de insulineproductie van de bètacellen in het pancreas. Omdat verlaagde insulineafgifte vaak een bijkomend kenmerk is van het falen van orale therapie, is het op het eerste gezicht niet rationeel daarna door te gaan met SU-derivaten, want overstimulatie van bètacellen kan ertoe leiden dat die versneld verloren gaan.¹⁶ Het is juist een van de doelen van de behandeling bètacellen te behouden, omdat er dan kleinere hoeveelheden exogeen insuline nodig zijn en er minder hypoglykemieën en minder gewichtstoename optreden. Zowel patiënten als artsen noemen deze twee bijwerkingen het vaakst als barrières om te starten met insuline.^{3,17}

Wat is bekend?

- Als het bloedglucosegehalte met orale middelen niet meer onder controle kan worden gehouden, is een combinatie van metformine met insuline de therapie van eerste keuze bij diabetes type 2.
- De richtlijnen zijn onduidelijk over de vraag of het zin heeft om bij deze combinatietherapie ook door te gaan met sulfonylureumderivaten, als de patiënt die gebruikt.

Wat is nieuw?

- Doorgaan met sulfonylureumderivaten heeft geen effect op de bètacelfunctie, de glykemische controle, de ervaren gezondheid en de tevredenheid met de behandeling.
- Doorgaan met sulfonylureumderivaten geeft meer hypoglykemieën en misschien ook meer kans op gewichtstoename.
- Dat leidt tot de voorlopige aanbeveling om niet door te gaan met een sulfonylureumderivaat zodra insuliner therapie gestart wordt.

UMC Utrecht, Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns geneeskunde, Heidelberglaan 100, 3584 CX Utrecht; dr. M.J.P. van Avendonk, huisarts n.p. (thans wetenschappelijk medewerker NHC); dr. K.J. Gorter, huisarts en senior onderzoeker; dr. M. van den Donk, epidemioloog (thans NHC); prof.dr. G.E.H.M. Rutten, huisarts en hoogleraar diabetologie. UMC Utrecht, afdeling Interne Geneeskunde; dr. T.W. van Haeften, internist • Correspondentie: m.vanavendonk@nhg.org • Mogelijke belangenverstrengeling: wij ontvingen voor dit onderzoek een subsidie (zonder beperkingen) van Sanofi-Aventis. MJPvA ontving een vergoeding van Sanofi-Aventis voor een congresbezoek en voor het drukken van haar proefschrift. TWvH ontving consultatiehonoraria van Novo-Nordisk en Eli Lilly, en een sprekersvergoeding van Novo-Nordisk. GEHM ontving subsidies van Sanofi-Aventis en van Pfizer voor zogeheten *investigator initiated studies*, en ontving sprekersvergoedingen van Novo Nordisk • Trialregistratienummer: ISRCTN29335793.

In de praktijk is echter onduidelijk of continuering van een SU-derivaat niet toch leidt tot een lagere insulinedosis en/of minder hypoglykemieën en minder gewichtstoename.¹⁸⁻²⁰ Wij onderzochten daarom het effect van SU-derivaten op de bèta-celfunctie, de glykemische controle en de bijwerkingen bij patiënten met diabetes type 2 die voor het eerst insuliner therapie startten. Alle patiënten continueerden het gebruik van metformine. Daarnaast onderzochten wij ook eventuele effecten op ervaren gezondheid, disfunctioneren en tevredenheid met de behandeling.

METHODEN

Patiënten

Van juni 2006 tot december 2008 wierven wij patiënten met diabetes type 2 in negentien huisartsenpraktijken en vijf interne poliklinieken in Nederland. Wij zochten naar patiënten tussen 40 en 75 jaar die nooit eerder insuline hadden gekregen, gedurende minstens drie maanden een HbA_{1c} \geq 58 mmol/mol (\geq 7,5%) hadden en minstens drie maanden lang metformine en een SU-derivaat gebruikten in een maximaal toereerbare dosis of in een dosis van meer dan de helft van het aanbevolen maximum. Exclusiecriteria waren: diabetes type 1, plasma-C-peptide $<$ 0,50 nmol/l, ASAT en ALAT meer dan tweemaal de bovenwaarde van het normale bereik, gestoorde nierfunctie (mannen: serumcreatinine $>$ 135 mmol/l, vrouwen: serumcreatinine $>$ 110 mmol/l), onvoldoende kennis van de Nederlandse taal, zwangerschap of lactatie, gebruik van prednison langer dan twee weken, amputatie van been of arm, intercurrente ziekte (ter beoordeling van de arts) en een duidelijk korte levensverwachting. Alle deelnemers gaven schriftelijk informed consent. Het onderzoek werd goedgekeurd door de medisch-ethische toetsingscommissie van het Universitair Medisch Centrum Utrecht en door de plaatselijke ethische commissie van elk deelnemend ziekenhuis. Het werd uitgevoerd volgens de richtlijnen voor Good clinical practice en van de declaratie van Helsinki (amendement Tokio 2004).

Onderzoeksdesign

Het onderzoek was een multicenter, open-label, gerandomiseerde en gecontroleerde trial met een parallelgroep en een duur van twaalf maanden. In een aanloopperiode van maximaal acht weken, waarin de patiënten metformine en SU-derivaat continueerden, ontvingen zij educatie over insuliner therapie en oefenden zij het injecteren van insuline en het zelf meten van hun bloedglucose. Wij includeerden de patiënten die aan het eind van deze periode een HbA_{1c} \geq 53 mmol/mol (\geq 7,0%) hadden. Patiënten die een thiazolidinedion gebruikten, stopten minstens drie weken voor de randomisatie met dit middel. Na de aanloopperiode startten de deelnemers met de insuliner therapie. Daarbij continueerden zij de metformine en werden zij door middel van computergestuurde loting toegewezen aan een groep die stopte met het SU-derivaat of aan een groep die daarmee doorging. Alle patiënten startten met 10 E insuline glargine voor het

slapengaan of in de ochtend. Zij werden geïnstrueerd om de insuline te titreren op basis van het gemiddelde nuchter glucose van de laatste drie dagen, volgens een licht gewijzigd algoritme van Davies et al.²¹ Bij een glucose \geq 6,7 mmol/l en $<$ 10 mmol/l moest de dagelijkse insulinedosis met twee eenheden worden verhoogd, bij hogere of lagere waarden werd de dosis naar het oordeel van de behandelaar aangepast. Als de patiënt niet zelf kon titreren, beoordeelde de lokale zorgverlener de plasmaglucozewaarden en paste daarop de insulinedoseringen aan.

Metingen

Wij vroegen de deelnemers om tijdens de onderzoeksperiode een dagboekje bij te houden met de uitslagen van bloedglucosezelfmetingen, insulinedoseringen en eventuele hypoglykemieën (inclusief glucozewaarde, moment van de dag en of er een assistentie van een derde persoon nodig was). Daarnaast kregen zij aan het begin en aan het eind van het onderzoek het verzoek om thuis een aantal vragenlijsten in te vullen: Short Form-36 (SF-36), Diabetes Health Profile (DHP), Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ) en Diabetes Empowerment Scale Short Form (DES-SF). De SF-36 is een vragenlijst met 36 items die de ervaren gezondheid meet op acht dimensies: algemene gezondheid, vitaliteit, mentale gezondheid, lichamelijk functioneren, beperkingen als gevolg van lichamelijke problemen (rol lichamelijk), lichamelijke pijn, sociaal functioneren en beperkingen als gevolg van emotionele problemen (rol emotioneel). Elk van deze dimensies wordt gescoord op een schaal van 0

Abstract

Van Avendonk MJP, Gorter KJ, Van den Donk M, Van Haeften TW, Rutten GEHM. Discontinue sulphonylurea derivatives when starting insulin therapy. *Huisarts Wet* 2012;55(4):152-8.

BACKGROUND Patients with diabetes mellitus type 2 who start insulin therapy are usually also given metformin as oral blood glucose-lowering agent. Some patients are also prescribed a sulphonylurea (SU) derivative, but it is unclear whether this is useful. We investigated whether SU in combination with metformin and insulin has a beneficial effect on beta-cell function and glycaemic control.

METHOD In this 12-month, multicentre, parallel-group, open-label trial, we followed up 39 patients who were started on insulin glargine because of inadequate glycaemic control. Patients, who were taking metformin and a SU derivative at intake, were randomized to continue or discontinue the SU derivative when they started insulin glargine therapy. The primary outcome was the C-peptide to glucose ratio as estimate of residual beta-cell function.

RESULTS Baseline characteristics were comparable, except for sex, education, and quality-of-life dimensions. After 1 year, the C-peptide to glucose ratio was not significantly different in the two groups ($p=0.097$); however, the number of hypoglycaemic events was significantly higher ($p=0.043$) and the weight gain was also greater, but not significantly so ($p=0.054$), in the SU group compared with the non-SU group.

CONCLUSION In this relatively small group, the continuation of SU during treatment with insulin plus metformin did not lead to significant differences in residual beta-cell function; however, there were more hypoglycaemic events in the SU group. These findings suggest that SU derivatives should be discontinued when patients with type 2 diabetes start insulin therapy.

(slechtste gezondheid) tot 100 (beste gezondheid).^{21,22} De DHP bepaalt het psychosociaal en gedragsmatig disfunctioneren met behulp van drie subschalen: psychische spanningen (14 items), barrières voor activiteiten (13 items) en ontremd eten (5 items), elk op een schaal van 0 (grote disfunctie) tot 100 (geen disfunctie).²³ De DTSQ bevat zes items die de tevredenheid met de behandeling bepalen. De totale score loopt van 0 (niet tevreden) tot 36 (heel tevreden).²⁴ De DES-SF heeft acht items die de psychosociale self-efficacy meten op een schaal van 1 (weinig) tot 5 (veel). De eindscore is het gemiddelde van deze acht scores.²⁵ Deelnemers die de vragenlijsten niet terugstuurden, ontvingen een reminder.

Wij onderzochten de deelnemers voorafgaand aan de randomisatie en drie, zes, negen en twaalf maanden nadien. Bij de start van het onderzoek en na twaalf maanden namen wij een anamnese af die ook enkele vragen bevatte over therapietrouw, bijwerkingen, medicatie-inname en symptomen of ziekten gedurende de voorgaande drie maanden. Tevens bepaalden we lengte, gewicht, body mass index, buikomvang en bloeddruk (gemiddelde van twee metingen), en de gehalten nuchter plasmagluucose, HbA1c, serumcreatinine, serumtransaminasen, lipiden en plasma-C-peptide. Elke drie maanden werden HbA1c en nuchter glucose gemeten en werden de benodigde insulinedosis en de frequentie en ernst van hypoglykemieën in de voorgaande drie maanden vastgelegd.

Uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat was de resterende insulinesecretie van de bètacellen, geschat met de nuchtere C-peptide-glucoseratio, die samenhangt met de bètacelmasse.²⁶ Secundaire uitkomstmaten waren de dagelijks benodigde insulinedosis, waarbij het streven was een HbA1c < 53 mmol/mol (< 7,0%) te bereiken, het percentage patiënten dat dit doel daadwerkelijk bereikte, de aantallen ernstige en nachtelijke hypoglykemieën, buikomvang, lichaamsgewicht, ervaren gezondheid, disfunctioneren en tevredenheid met de behandeling. Een hypoglykemie werd geclassificeerd als ernstig wanneer er assistentie nodig was van een derde partij, en als mild wanneer zij symptomatisch verliep.

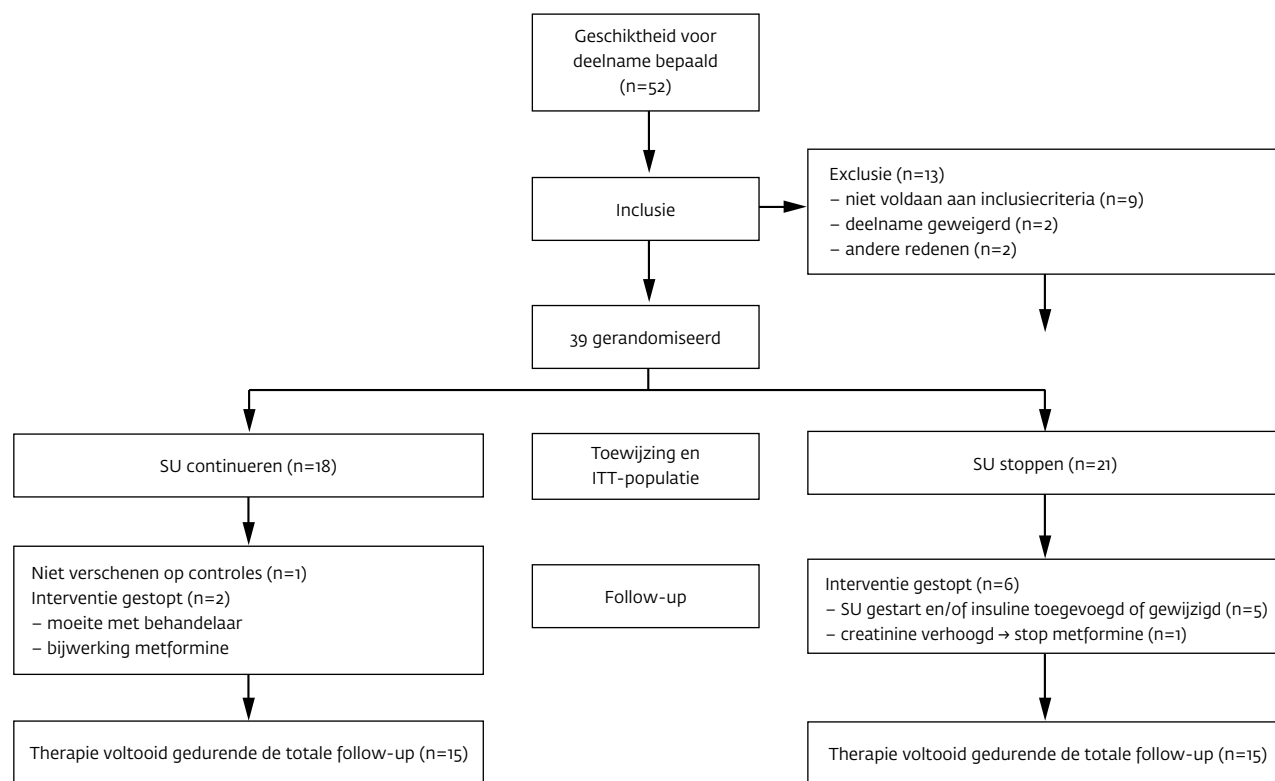
Groepsgrootteberekening

We hebben de benodigde groepsgrootte berekend op basis van de primaire uitkomstmaat: de resterende bèta-celfunctie, afgelezen aan de C-peptide-glucoseratio. Gebaseerd op een geschat verschil tussen beide onderzoeksgroepen van 0,031 nmol/mmol (SD 0,04), een tweezijdige alfa van 0,05 en een power van 80% waren in elke onderzoeksgroep 26 patiënten nodig.²⁷

Statistische analyse

De categorale baselinekenmerken zijn weergegeven in procenten, de continue variabelen als gemiddelden met standaarddeviatie. De analyses zijn gebaseerd op de intention-

Figuur Stroomdiagram van het onderzoek



to-treatpopulatie (gerandomiseerde patiënten die insuline gebruikt hebben). Patiënten die voortijdig stopten met deelname hebben we gevraagd om een bloedafname twaalf maanden na randomisatie, en de resultaten van degenen die toestemden hebben we gebruikt in de analyse. Van patiënten van wie geen bloedbepaling op twaalf maanden beschikbaar was, hebben we de data geanalyseerd op basis van intention-to-treat met de last-value-carried-forward-methode. De veranderingen in beide groepen tussen baseline en twaalf maanden vergeleken wij met behulp van een covariantieanalyse (ANCOVA) om te corrigeren voor eventuele onderlinge verschillen op baseline. Ook de verschillen in ervaren gezondheid, disfunctioneren en tevredenheid met de behandeling analyseerden wij met een ANCOVA. Voor het vergelijken van de benodigde insulinedoses op twaalf maanden gebruikten wij een t-toets, voor de aantallen patiënten die de HbA1c-streefwaarde van ≤ 53 mmol/mol ($\leq 7\%$) de exacte toets van Fisher en voor het aantal hypoglykemieën de toets van Wilcoxon. Een $p < 0,05$ beschouwden we als significant. De analyses zijn uitgevoerd met SPSS versie 15.0.

RESULTATEN

De [figuur] toont het stroomdiagram van de trial. Van de 52 geschikte patiënten werden er 13 geëxcludeerd: 9 voldeden niet aan de inclusiecriteria (HbA1c, glucose, ALAT, C-peptide en leeftijd), 2 wilden alsnog niet deelnemen en 2 werden uitgesloten vanwege een protocolovertreding. Van de geïncludeerde patiënten randomiseerden wij er 18 in de groep die het SU-derivaat bleef gebruiken, en 21 patiënten in de groep die met dit middel stopte. [Tabel 1] toont de baselinekenmerken van de twee onderzoeksgroepen. Deze waren vergelijkbaar, behalve het percentage mannen (52% zonder SU versus 61% met SU) en het percentage patiënten met een laag opleidingsniveau (55% zonder SU versus 67% met SU).

Negen deelnemers stopten voor het eind van de trial (3 in de groep met SU en 6 in de groep zonder SU). Complete data hebben we dus verkregen van 30 patiënten. Van de 9 deelnemers die de interventie staakten, stemden er 5 in met bloedafname na twaalf maanden. We rapporteren hier de resultaten van de totale populatie op basis van intention-to-treat (39 patiënten). De deelnemers gebruikten een gemiddelde dosis metformine van 2000 mg/dag in de groep zonder SU en 2144 mg/dag in de groep met SU. De deelnemers in de groep met SU gebruikten de kortwerkende SU-derivaten gliclazide (1 deelnemer 160 mg; 4 deelnemers 240 mg; 1 deelnemer 320 mg) en tolbutamide (2 deelnemers 1500 mg; 2 deelnemers 2000 mg), en de langwerkende SU-derivaten glibenclamide (6 deelnemers 6 mg) en glibenclamide (2 deelnemers 15 mg).

Klinische uitkomstmaten

Gedurende de onderzoeksperiode van twaalf maanden veranderde de C-peptide-glucoseratio in de groep zonder SU van $0,122 \pm 0,038$ naar $0,099 \pm 0,064$ nmol/mmol. In de groep met SU veranderde de C-peptide-glucoseratio van $0,112 \pm 0,052$ naar $0,121 \pm 0,051$ nmol/mmol. Deze veranderingen waren niet statistisch significant [tabel 2]. Ook de invloed van lang-

en kortwerkende SU-derivaten op de C-peptide-glucoseratio verschilde niet significant, met een effect van respectievelijk $0,024 \pm 0,034$ en $-0,004 \pm 0,059$ nmol/mmol ($p = 0,267$).

De gemiddelde dosis insuline glargine was na afloop van de onderzoeksperiode in de groep zonder SU 44 E/dag (range 14-120) en in de groep met SU 34 E/dag (range 12-63), een niet-significant verschil ($p = 0,19$). In beide groepen daalden de HbA1c-waarden evenveel. De HbA1c-streefwaarde ≤ 53 mmol/mol ($\leq 7\%$) was bij de eindmeting bereikt door 7 (33%) deelnemers in de groep zonder SU, tegen 4 (22%) in de groep met SU, eveneens een niet-significant verschil ($p = 0,50$). In de groep met SU was de gemiddelde gewichtstoename 1,7 kg, in de groep zonder SU was geen toe- of afname zichtbaar. Dit verschil is niet significant, maar het scheelt niet veel ($p = 0,054$).

In de groep met SU werden meer dan drie keer zoveel hypoglykemieën gerapporteerd als in de groep zonder SU (121 versus 35; $p = 0,043$), door respectievelijk 10 en 6 patiënten. Van de hypoglykemieën vond in de groep met SU 14% 's nachts plaats (11 hypo's bij 3 patiënten) en in de groep zonder SU 23% (8 hypo's bij 3 patiënten) ($p = 0,753$). Het aantal ernstige hypoglykemieën was gelijk (14 versus 16 hypo's). Hypoglykemieën kwamen niet aantoonbaar vaker voor bij langwerkende SU-derivaten (81 hypo's bij 5 patiënten) dan bij kortwerkende SU-derivaten (40 hypo's bij 4 patiënten) ($p = 0,609$).

Zoals [tabel 3] laat zien, ontwikkelden de scores op de vragenlijsten zich tussen baseline en twaalf maanden in beide groepen op vergelijkbare wijze. Alleen in de DHP-subschaal barrières voor activiteiten trad een significant verschil op: de groep met SU ging in de loop van de onderzoeksperiode minder barrières ervaren (score +1,9), de groep zonder SU juist meer (score -5,7).

Tabel 1 Baselinekenmerken van de onderzochte groepen

	Zonder SU (n = 21)		Met SU (n = 18)	
Geslacht (% mannelijk)	52		61	
Leeftijd (jaar)	61,7	(7,4)	60,0	(9,7)
Ras (% kaukasisch)	90,5		94,4	
Opleiding (% laag)	55		67	
Diabetes duur (jaar)	8,0	(4,0)	7,8	(4,1)
Lengte (m)	1,72	(0,09)	1,74	(0,10)
Lichaamsgewicht (kg)	92,4	(18,3)	94,6	(20,0)
Buikomvang (cm)	108,4	(15,1)	108,6	(14,9)
Body mass index (kg/m ²)	31,1	(5,6)	31,4	(6,0)
Systolische bloeddruk (mmHg)	147,7	(20,0)	150,4	(17,2)
Diastolische bloeddruk (mmHg)	83,6	(12,0)	83,3	(9,5)
HbA1c (%)	8,1	(0,6)	8,2	(1,0)
Glucose (mmol/l)	10,2	(1,6)	10,4	(2,6)
Totaal cholesterol (mmol/l)	4,1	(0,8)	4,0	(0,9)
HDL-cholesterol (mmol/l)	1,01	(0,3)	1,01	(0,3)
Triglyceriden (mmol/l)	2,21	(1,6)	2,24	(2,2)
C-peptide (nmol/l)	1,26	(0,51)	1,15	(0,57)
C-peptide-glucoseratio (nmol/mmol)	0,122	(0,038)	0,112	(0,052)
Creatinine (mmol/l)	75,1	(14,2)	78,0	(15,6)
ALAT (U/l)	38,6	(16,9)	32,4	(16,1)
ASAT (U/l)	24,9	(11,0)	19,4	(8,0)

Alle data zijn weergegeven als gemiddelde (standaarddeviatie), tenzij anders aangegeven.

Tabel 2 Lichamelijk onderzoek, laboratoriumwaarden en hypo's na twaalf maanden; verschil met baseline

	Zonder SU (n = 21)		Met SU (n = 18)		Verschil zonder SU (n = 21)		Verschil met SU (n = 18)		p*
C-peptide-glucozeratio (nmol/mmol)	0,099	(0,064)	0,121	(0,051)	-0,023	(0,054)	0,008	(0,050)	0,097
C-peptide (nmol/l)	0,79	(0,60)	0,88	(0,40)	-0,48	(0,54)	-0,27	(0,53)	0,329
HbA1c (%)	7,4	(0,84)	7,5	(0,76)	-0,71	(0,74)	-0,68	(0,62)	0,761
Glucose (mmol/l)	7,8	(2,3)	7,5	(2,0)	-2,4	(2,8)	-2,9	(3,0)	0,639
Totaal cholesterol (mmol/l)	4,3	(1,0)	4,4	(1,1)	0,21	(0,99)	0,38	(1,15)	0,663
HDL- cholesterol (mmol/l)	1,01	(0,25)	1,10	(0,30)	0,004	(0,23)	0,09	(0,17)	0,157
Triglyceriden (mmol/l)	2,1	(1,6)	2,0	(1,8)	-0,14	(1,24)	-0,25	(1,21)	0,776
Systolischc bloeddruk (mmHg)	143	(17)	145	(15)	-4,6	(20,2)	-5,4	(15,8)	0,855
Diastolische bloeddruk (mmHg)	79	(9)	82	(6)	-4,9	(10,8)	-1,3	(8,4)	0,202
Lichaamsgewicht (kg)	92,4	(18,5)	96,3	(19,6)	0,005	(2,7)	1,7	(2,8)	0,054
Body mass index (kg/m ²)	31,2	(6,0)	32,0	(6,2)	0,05	(0,88)	0,63	(1,00)	0,063
Buikomvang (cm)	108,7	(14,0)	110,2	(14,6)	0,32	(5,3)	1,5(3,8)		0,404
Aantal hypoglykemieën (dag + nacht)					35		121		0,043
■ aantal personen					6		10		
■ gemiddelde per persoon (range)					5,8	(1-20)	12,1	(1-38)	

Alle data zijn weergegeven als gemiddelde (standaarddeviatie), tenzij anders aangegeven.

* ANCOVA tussen de groep zonder en met SU.

Tabel 3 Vragenlijstcores op baseline en na twaalf maanden

	Zonder SU		Met SU		p*
	Baseline	Einde (n = 21)	Baseline	Einde (n = 18)	
SF-36 Lichamelijk functioneren	66,8 (24,6)	62,8 (24,1)	84,4 (19,5)	79,4 (22,6)	0,803
SF-36 Sociaal functioneren	79,8 (25,5)	74,9 (22,3)	87,5 (15,1)	87,5 (17,7)	0,187
SF-36 Rol lichamelijk	55,6 (43,1)	63,1 (40,0)	80,6 (34,9)	79,2 (35,6)	0,676
SF-36 Rol emotioneel	74,1 (39,3)	72,0 (38,4)	100 (0)	90,7 (26,1)	0,968
SF-36 Mentale gezondheid	68,5 (19,2)	71,4 (16,9)	83,8 (15,9)	88,0 (14,1)	0,086
SF-36 Vitaliteit	52,2 (19,5)	56,8 (17,1)	68,1 (19,8)	72,6 (21,9)	0,429
SF-36 Pijn	66,5 (26,6)	63,9 (19,1)	79,5 (24,3)	80,0 (23,9)	0,092
SF-36 Algemene gezondheid	56,0 (15,1)	55,0 (20,1)	60,0 (22,7)	63,9 (24,0)	0,226
SF-36 Gezondheidsverandering	42,9 (21,1)	56,2 (26,3)	50,0 (19,2)	55,6 (22,0)	0,529
DHP Barrières voor activiteiten	84,7 (14,7)	79,0 (17,1)	89,9 (8,0)	91,8 (6,5)	0,023
DHP Psychische spanningen	83,5 (11,8)	84,8 (9,3)	88,5 (8,6)	87,8 (8,4)	0,997
DHP Ontremd eten	61,0 (24,3)	61,3 (22,8)	70,0 (21,5)	73,3 (17,1)	0,109
DTSQ	29,2 (6,4)	30,1 (5,2)	30,8 (6,0)	32,2 (4,7)	0,174
DES-SF	3,8 (0,6)	3,8 (0,6)	3,9 (0,6)	4,1 (0,7)	0,075

Alle data zijn weergegeven als gemiddelde (standaarddeviatie), tenzij anders aangegeven.

* ANCOVA tussen de groep zonder en met SU.

DISCUSSIE

De absolute getallen suggereren een kleine stijging van de bètacelfunctie bij het continueren van SU-derivaten en een daling bij het stoppen van SU-derivaten, maar het verschil bereikt binnen onze relatief kleine onderzoekspopulatie geen statistische significantie. Het zou misschien wel kunnen duiden op enig behoud van bètacellen bij patiënten die naast metformine en insuline ook SU-derivaten blijven gebruiken, maar de relatieve stijging is na een jaar slechts ongeveer 10%, en dat is klinisch geen belangrijk effect. De door de patiënt gerapporteerde uitkomstmaten suggereren geen verschillen in ervaren gezondheid en tevredenheid met de behandeling. Slechts één subschaal van de DHP gaf een significant verschil ten faveure van de groep die SU-derivaten bleef gebruiken: zij ervoeren minder barrières voor activiteiten. Daar staat tegenover dat de deelnemers die een SU-derivaat bleven gebruiken drie keer zo

vaak een hypoglykemie meldden als de deelnemers die stopten, en ook een (net niet significante) tendens lieten zien naar meer gewichtstoename. Alles samengenomen geven deze resultaten geen aanleiding om met een SU-derivaat door te gaan wanneer insulinetherapie wordt gestart.

De effectiviteit van SU-derivaten naast metformine bij het starten van insulinetherapie is eerder onderzocht in Fins onderzoek (96 patiënten), met meer dan deze twee vergelijkingen.¹⁴ Deze trial, die eveneens twaalf maanden duurde, liet zien dat het toevoegen van alleen metformine aan insuline voor de nacht gewichtstoename voorkwam en resulteerde in een betere glykemische controle en minder hypoglykemieën. De benodigde dosis insuline was echter significant hoger dan bij de combinatie met een SU-derivaat. In een recente, 24 weken durende trial is het effect van SU-derivaten bekeken bij 964 patiënten die metformine en een SU-derivaat gebruikten

en startten met insuline: 57,6% continueerde het SU-derivaat, de rest stopte. In de groep die doorging, traden meer hypoglykemieën en meer gewichtstoename op, maar was de benodigde insulinedosis lager.²⁸

Verscheidene onderzoeken hebben getoond dat insuline-therapie met of zonder orale bloedglucoseverlagers de door de patiënt gerapporteerde gezondheidsgelateerde uitkomsten verbetert.²⁹⁻³¹ Bij de meeste deelnemers aan deze onderzoeken was de diabetes veel slechter gereguleerd dan bij de deelnemers aan ons onderzoek. In dat licht is het niet verwonderlijk dat wij geen grote verschillen vonden: het kan zijn dat de verbetering van de door de patiënt gerapporteerde uitkomsten alleen al aan de insuliner therapie te danken was, want die doet de klachten van de hyperglykemie verdwijnen zodat de patiënt zich in eerste instantie beter voelt.

Ons onderzoek heeft een aantal belangrijke beperkingen. Allereerst wisten wij niet genoeg patiënten te includeren om voldoende onderzoekspower te realiseren. Daardoor zijn misschien niet alle mogelijke verschillen tussen de groepen zichtbaar geworden. Anderzijds betekent het feit dat wij bij deze relatief kleine groep al een significant verschil in hypoglykemie vonden, dat dit effect 'robuust' is. De inclusie van patiënten verliep slecht, zowel in de huisartspraktijken als in de later toegevoegde poliklinieken Interne geneeskunde. De internisten gaven aan dat patiënten die voldoen aan onze inclusiecriteria vooral bij de huisarts komen en niet vaak meer verwezen worden naar de polikliniek. De huisartsen gaven meerdere redenen voor de slechte inclusie. Allereerst zagen zij relatief weinig geschikte patiënten per jaar, zodat ze weinig onderzoeksroutine kregen en telkens weer opzagen tegen de inclusie van een nieuwe patiënt of zelfs helemaal vergaten deze te vragen deel te nemen. Daarnaast wilde een deel van de benaderde huisartsen niet meewerken omdat het zou kunnen gaan om een seeding trial, waarbij een nieuw geregistreerd geneesmiddel onder het mom van onderzoek wordt verspreid onder patiënten en artsen ('in de pen'). Vaak wordt bij deze 'trials' de informatie gegeven door artsenbezoekers, zijn de vergoedingen hoog, is er geen controlegroep en is de onderzoeksvraag onduidelijk. In ons onderzoek was van dit alles geen sprake. Het werd weliswaar gefinancierd door de producent van insuline glargine maar het was investigator-initiated, dat wil zeggen dat de producent geen enkele invloed had op opzet en verloop ervan. De onderzoeksvraag was helder en relevant voor de dagelijkse praktijk, en vereiste het gebruik van eenzelfde insuline door alle deelnemende patiënten. Bovendien was insuline glargine geen nieuw middel maar werd het al door een groot aantal diabetespatiënten gebruikt. De vergoedingen voor deelname waren laag.

Een tweede beperking van ons onderzoek is het gebruik van de C-peptide-glucoseratio als maat voor de bètacelfunctie. Het is een behoorlijk goede maat, robuuster dan de vaak gebruikte HOMA-calculatie,²⁶ maar we realiseren ons dat glucosestimulatietests een betere schatting zouden geven.

Een derde beperking is dat een follow-up van twaalf maanden wellicht te kort is. Sommige effecten, bijvoorbeeld bèta-

celschade door de cytotoxische effecten van amyloïdepositie, hebben meer tijd nodig om zich te ontwikkelen.

Een vierde en laatste beperking is het open design van het onderzoek, dat invloed zou kunnen hebben op de uitkomsten van de patiëntenvragenlijsten, maar niet op de primaire uitkomstmaten.

Concluderend: voor patiënten met diabetes type 2 die starten met insuliner therapie heeft doorgaan met een SU-derivaat weinig voordelen. Wij hebben geen statistisch significant effect gevonden op de C-peptide-glucoseratio, al suggereren de absolute aantallen enig behoud van bètacellen. Ook effecten op de glykemische controle en op de meeste gezondheidsgelateerde uitkomsten zijn er niet. Wel vonden wij in de groep die SU-derivaten bleef gebruiken een tendens naar extra gewichtstoename en, belangrijker, een groter aantal hypoglykemieën. Gegeven deze nadelen, het waarschijnlijk kleine effect op de bètacelfunctie en de afwezigheid van andere relevante voordelen lijkt het aan te bevelen om met SU-derivaten te stoppen zodra insuliner therapie wordt gestart bij patiënten met diabetes type 2.

DANKBETUIGING

Wij willen alle patiënten, artsen, praktijkondersteuners en verpleegkundigen die deelnamen aan dit onderzoek hartelijk danken. ■

LITERATUUR

- Hunt LM, Valenzuela MA, Pugh JA. NIDDM patients' fears and hopes about insulin therapy: The basis of patient reluctance. *Diabetes Care* 1997;20:292-8.
- Peyrot M, Rubin RR, Lauritzen T, Skovlund SE, Snoek FJ, Matthews DR, et al. Resistance to insulin therapy among patients and providers: Results of the cross-national Diabetes Attitudes, Wishes, and Needs (DAWN) study. *Diabetes Care* 2005;28:2673-9.
- Korytkowski M. When oral agents fail: Practical barriers to starting insulin. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26, suppl 3:s18-24.
- Goudswaard AN, Furlong NJ, Rutten GE, Stolk RP, Valk GD. Insulin monotherapy versus combinations of insulin with oral hypoglycaemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2004, Issue 4. Art. No.:CD003418.
- National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 2 diabetes: National clinical guideline for management in primary and secondary care (update). London: Royal College of Physicians, 2008.
- Rutten GEHM, De Grauw WJC, Nijpels G, Goudswaard AN, Uitewaal PJM, Van der Does FEE, et al. NHC-Standaard Diabetes mellitus type 2 (Tweede herziening). *Huisarts Wet* 2006;49:137-52.
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetes Care* 2009;32:193-203.
- Anoniem. Stijgend gebruik diabetesmiddelen zet door. *Pharmaceutisch Weekblad* 2011;146:22-23.
- Van Avendonk MJ, Gorter KJ, Van den Donk M, Rutten GE. Insulin therapy in type 2 diabetes is no longer a secondary care activity in the Netherlands. *Prim Care Diabetes* 2009;3:23-8.
- Wulffélé MG, Kooy A, Lehert P, Bets D, Oom JA, Borger van der Burg B, et al. Discontinuation of metformin in type 2 diabetes patients treated with insulin. *Neth J Med* 2002;60:249-52.
- Wulffélé MG, Kooy A, Lehert P, Bets D, Ogterop JC, Borger van der Burg B, et al. Combination of insulin and metformin in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:2133-40.
- Douek IF, Allen SE, Ewings P, Gale EA, Bingley PJ. Continuing metformin when starting insulin in patients with Type 2 diabetes: A double-blind randomized placebo-controlled trial. *Diabet Med* 2005;22:634-40.
- Kooy A, De Jager J, Lehert P, Bets D, Wulffélé MG, Donker AJ, et al. Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2009;169:616-25.
- Yki-Järvinen H, Ryysy L, Nikkilä K, Tulokas T, Vanamo R, Heikkilä M. Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;130:389-96.

- 15 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65.
- 16 Alvarsson M, Sundkvist G, Lager I, Henricsson M, Berntorp K, Fernqvist-Forbes E, et al. Beneficial effects of insulin versus sulphonylurea on insulin secretion and metabolic control in recently diagnosed type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003;26:2231-7.
- 17 Polonsky WH, Fisher L, Guzman S, Villa-Caballero L, Edelman SV. Psychological insulin resistance in patients with type 2 diabetes: The scope of the problem. *Diabetes Care* 2005;28:2543-5.
- 18 Wright A, Burden ACF, Paisley RB, Cull CA, Holman RR. Sulphonylurea inadequacy: Efficacy of addition of insulin over 6 years in patients with type 2 diabetes in the U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS 57). *Diabetes Care* 2002;25:330-6.
- 19 Kabadi MU, Kabadi UM. Efficacy of sulphonylureas with insulin in type 2 diabetes mellitus. *Ann Pharmacother* 2003;37:1572-6.
- 20 Yki-Järvinen H. Combination therapies with insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:758-67.
- 21 Davies M, Storms F, Shutler S, Bianchi-Biscay M, Gomis R, for the AT.LAN-TUS Study Group. Improvement of glycaemic control in subjects with poorly controlled type 2 diabetes: Comparison of two treatment algorithms using insulin glargine. *Diabetes Care* 2005;28:1282-8.
- 22 Aaronson NK, Muller M, Cohen PD, Essink-Bot ML, Fekkes M, Sanderman R, et al. Translation, validation, and norming of the Dutch language version of the SF-36 Health Survey in community and chronic disease populations. *J Clin Epidemiol* 1998;51:1055-68.
- 23 Goddijn P, Bilo H., Meadows K., Groenier K., Feskens E, Meyboom-de Jong B. The validity and reliability of the Diabetes Health Profile (DHP) in NIDDM patients referred for insulin therapy. *Qual Life Res* 1996;5:433-42.
- 24 Bradley C. Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire. In: Bradley C, editor. *Handbook of psychology and diabetes: A guide to psychological measurement in diabetes research and practice*. London: Harwood Academic, 1994.
- 25 Anderson RM, Funnell MM, Fitzgerald JT, Marrero DG. The Diabetes Empowerment Scale: A measure of psychosocial self-efficacy. *Diabetes Care* 2000;23:739-43.
- 26 Meier JJ, Menge BA, Breuer TC, Müller CA, Tannapfel A, Uhl W, et al. Functional assessment of pancreatic beta-cell area in humans. *Diabetes* 2009;58:1595-603.
- 27 Riddle M, Schneider J. Beginning insulin treatment of obese patients with evening 70/30 insulin plus glimepiride versus insulin alone. Glimepiride Combination Group. *Diabetes Care* 1998;21:1052-7.
- 28 Swinnen SG, Dain MP, Mauricio D, DeVries JH, Hoekstra JB, Holleman F. Continuation versus discontinuation of insulin secretagogues when initiating insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2010;12:923-5.
- 29 Houlden R, Ross S, Harris S, Yale JF, Sauriol L, Gerstein HC. Treatment satisfaction and quality of life using an early insulinization strategy with insulin glargine compared to an adjusted oral therapy in the management of type 2 diabetes: The Canadian INSIGHT Study. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;78:254-8.
- 30 Wilson M, Moore MP, Lunt H. Treatment satisfaction after commencement of insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2004;66:263-7.
- 31 Braun A, Sämann A, Kubiak T, Zieschang T, Kloos C, Müller UA, et al. Effects of metabolic control, patient education and initiation of insulin therapy on the quality of life of patients with type 2 diabetes mellitus. *Patient Educ Couns* 2008;73:50-9.

Tijdschrift voor praktijkondersteuning

In het aprilnummer van het Tijdschrift voor praktijkondersteuning staat zowel de praktijkondersteuner-ggz centraal als de wettelijke aansprakelijkheid van praktijkondersteuners. Ook voor huisartsen is het interessant om eens te lezen hoe het ook alweer zit met de voorbehouden en risicovolle handelingen.

Voorbehouden en risicovolle handelingen

De functie praktijkondersteuning blijft in ontwikkeling: steeds komen er nieuwe taken bij. Voor praktijkondersteuners is het goed om zich te blijven afvragen of zij voldoende deskundig en bekwaam zijn om handelingen uit te voeren die tot een nieuw takenpakket behoren. BIG-geregistreerde praktijkondersteuners vallen onder het tuchtrecht en kunnen persoonlijk aansprakelijk worden gesteld. Maar ook praktijkondersteuners zonder verpleegkundige achtergrond en praktijkassistenten kunnen persoonlijk

aansprakelijk worden gesteld. Weliswaar niet via het tuchtrecht maar wel via het civiele recht of strafrecht. Het vastleggen van afspraken is dus erg belangrijk, ook voor de huisarts, schrijft Yvonne Buijs. Zij is als jurist werkzaam bij het St. Antonius Ziekenhuis, op de afdeling Kwaliteit, Veiligheid & Verantwoording. Met een aantal casussen maakt zij duidelijk waar de juridische grenzen liggen en wat voorbehouden en risicovolle handelingen zijn.

Praktijkondersteuner-ggz doet goed werk

De praktijkondersteuner geestelijke gezondheidszorg (ggz) is een relatief nieuw fenomeen in Nederland. Peter Verhaak en zijn mede-onderzoekers keken naar de gegevens die door negentien praktijkondersteuners-ggz in Groningen werden genoteerd. Zij wilden inzicht krijgen in met welke patiënten en problemen praktijkondersteuners-ggz te maken krijgen, welke werkzaam-



heden zij doen en in welke opzichten zij onderling van elkaar verschillen.

De deelnemende praktijkondersteuners-ggz krijgen vooral vrouwen op hun spreekuur (70%), met een gemiddelde leeftijd van 41 jaar. De meeste patiënten komen vanwege stressklachten of gespannenheid (41%). Andere klachten zijn relatieproblemen (32%), een depressief gevoel (24%), angst of nervositeit (19%) en werkproblemen (16%). De auteurs concluderen dat de praktijkondersteuner-ggz een waardevolle aanvulling is op de geestelijke gezondheidszorg, vooral bij probleemverheldering en doorverwijzing naar de juiste instantie. ■

Het Tijdschrift voor praktijkondersteuning verschijnt tweemaandelijks en kost € 72,95 per jaar. Heeft uw praktijkondersteuner nog geen abonnement? Vraag een proefexemplaar aan en bezoek ook eens de website www.tijdschriftpraktijkondersteuning.nl. Meer informatie: Klantenservice Bohn Stafleu van Loghum bv, Postbus 246, 3990 GA Houten. Telefoon (030) 6383736, www.bsl.nl.

