

# Gebruik en kosten van langwerkende insulines bij diabetes mellitus type 2 in de dagelijkse praktijk

Rene Lub <sup>ab\*</sup>, Sipke T. Visser <sup>a</sup> en Maarten J. Postma <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Farmacie, afdeling Farmaco-epidemiologie en Farmaco-economie, Rijksuniversiteit Groningen.

<sup>b</sup> Kring-apotheek Beilen, Beilen.

\* Correspondentie: r.lub@rug.nl.

## KERNPUNTEN

- De introductie van langwerkende insulines heeft geleid tot een afname in het gebruik van isofane insuline.
- De totale kosten van diabetesmiddelen zijn hoger bij gebruik van langwerkende insulines dan bij gebruik van middellangwerkende insulines.
- De effectiviteit van insulinebehandeling is lastig te beoordelen met uitsluitend apotheekgegevens.

## Inleiding

Diabetes mellitus is een chronische aandoening met een groeiend aantal patiënten [1]. In 2009 had 4% van de Nederlanders diabetes, van wie circa 90% diabetes mellitus type 2 (DM2) [2]. De groei van het aantal diabetespatiënten leidt tot een corresponderende groei in zorg- en geneesmiddelkosten [2]. Gemiddeld 58% van de behandelkosten van diabetes wordt veroorzaakt door gebruik van genees- en hulpmiddelen [3]. Een belangrijk deel van de geneesmiddelkosten bij DM2 betreft insulines [4]. Waar de kosten van de orale bloedglucoseverlagende middelen onder invloed van vooral het preferentiebeleid de afgelopen jaren daalden, zijn bij de insulines de kosten per gebruiker juist gestegen. Deze stijging wordt veroorzaakt door een vervanging van de humane insulines door de duurere insulineanalogen [4, 5].

De behandeling van DM2 is initieel gebaseerd op orale therapie. Pas in een later stadium komt behandeling met insuline in aanmerking [6]. Als eerste stap in het insulinebehandelschema wordt gekozen voor (middel)langwerkende insuline. Bij onvoldoende effect kan daarna worden gekozen voor de overstap naar een mix-insuline (combinatie van kortwerkende en middellangwerkende insuline) of overstap naar of toevoeging van een kortwerkende (KW) insuline.

De introductie van langwerkende insulineanalogen (glargine, detemir) heeft geleid tot een verschuiving van de middellangwerkende (MLW) insulines naar deze langwerkende (LW) insulines. Over de exacte aard van deze verschuiving is nog maar weinig bekend. Het is echter cruciaal deze verschuiving goed te begrijpen, zowel voor de farmaceutische praktijk als voor de consequenties wat betreft de geneesmiddelkosten.

In deze studie analyseerden we gebruiksduur, dosering en directe

## ABSTRACT

*Use and costs of long-acting insulins for type 2 diabetes mellitus in daily practice*

### OBJECTIVE

To investigate duration of use, dosage and drug-related costs of the long-acting insulins (isophane insulin, insulin detemir and insulin glargine) in patients with type 2 diabetes mellitus (DM2).

### DESIGN AND METHODS

We used the IADB.nl database, which contains pharmacy dispensing data of 500.000 people in the Netherlands. Based on ATC code we selected patients with DM2 (A10B) and users of long-acting insulins (A10AC01, A10AE04, A10AE05). We calculated the prevalence of the use of insulin per year and insulin group. We then calculated the persistence of the use of long-acting insulins using Kaplan-Meijer survival analyses. Finally, total diabetes drug costs were calculated during the period patients used long-acting insulins.

### RESULTS

In the period 2002-2009 we observed an increase in the use of long-acting insulins at the expense of premixed insulins. At the same time the prevalence of isophane insulin decreased from 11.5% in 2002 to 5.5% in 2009, in favour of insulin glargine and insulin detemir. Among patients who started using a long-acting insulin 59.9% discontinued within 1500 days with isophane vs 34.7% with glargine and 47.5% with detemir. A second insulin was most frequently added for patients using insulin glargine (34.4%). The daily diabetes drug cost was highest for detemir (€ 2.81), followed by glargine (€ 2.57) and isophane (€ 1.82).

### CONCLUSION

Patients with DM2 used more long-acting insulins in 2009 than in 2002. Differences were found in persistence and daily costs between glargine and detemir.

*Lub R, Visser ST, Postma MJ. Gebruik en kosten van langwerkende insulines bij diabetes mellitus type 2 in de dagelijkse praktijk. PW Wetenschappelijk Platform. 2013;7:a1312.*

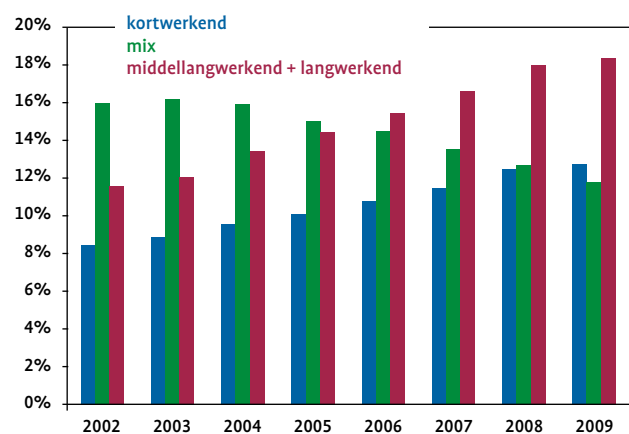
geneesmiddelkosten bij het gebruik van isofane insuline (Humuline NPH, Insuman Basal, Insulatard), insuline glargine (Lantus) en insuline detemir (Levemir) vanaf de introductie van de langwerkende insulines in 2003 en 2004.

## Methoden

We maakten gebruik van IADB.nl, een longitudinale database met apotheekgegevens van een populatie van ruim 500.000 mensen [www.iadb.nl; 7]. De database is ontwikkeld aan de Rijksuniversi-

FIGUUR 1

Percentage insulinegebruikers per insulinegroep bij diabetes mellitus type 2 in de IADB.nl



teit Groningen (basiseenheid FarmacoEpidemiologie & FarmacoEconomie) met medewerking van een vijftigtal deelnemende apotheken in Nederland. De start was in 1994 en het aantal deelnemende apotheken is daarna gegroeid en sinds 1999 stabiel op circa 50. Binnen de IADB.nl zijn patiënten met DM2 geselecteerd op basis van het gebruik van een of meer orale bloedglucoseverlagende middelen (ATC-code A10B). Over de periode van 2000 tot en met 2009 werden gebruikers van (M)LW-insulines geselecteerd op basis van ATC-codes A10AC01, A10AE04 en A10AE05.

#### Historisch gebruik

Om een beeld te krijgen van de ontwikkeling in het gebruik van de (M)LW-insulines werden gebruikscijfers voor de verschillende insulinegroepen vergeleken over de periode 2002 tot en met 2009. Insulines werden op basis van de ATC-code ingedeeld in kortwerkende, (middel)langwerkende en mix-insuline. Daarnaast werd de groep (M)LW nog uitgesplitst in de afzonderlijke insulines (isofaan, detemir en glargine). Het aantal gebruikers werd berekend ten opzichte van het aantal DM2-patiënten.

#### Persistentie (gebruiksduur)

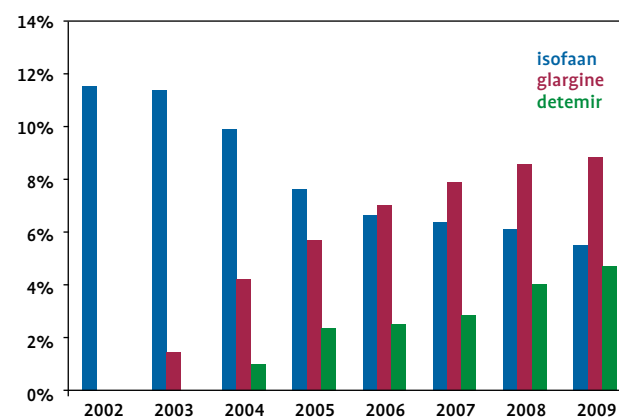
Als maat voor de gebruiksduur hanteerden we de persistentie. Deze wordt gedefinieerd als het doorgebruiken van de bestaande therapie. In deze studie hebben we twee mogelijke maten voor persistentie onderzocht. Ten eerste analyseerden we de tijdsduur tussen start met een (M)LW-insuline en het stoppen van de gestarte insuline. Ten tweede onderzochten we de tijdsduur tussen het starten van een (M)LW-insuline en het toevoegen van een ander diabetesmiddel (ATC-code A10).

In beide analyses selecteerden we DM2-patiënten die voor het eerst startten met een insuline. Gebruikers die eerder een KW- of mix-insuline gebruikten, hebben we uitgesloten. Om de invloed van het wisselen van insuline rond marktintroductie van de LW-insulines uit te sluiten, werden startende gebruikers tot en met 2004 niet in de analyse meegenomen.

Bij de startende gebruikers werd geanalyseerd hoeveel patiënten

FIGUUR 2

Percentage gebruikers van isofane insuline, insuline detemir en insuline glargine over de periode 2002-2009 bij diabetes mellitus type 2



na 1500 dagen nog steeds dezelfde insuline gebruikten en of een nieuw diabetesmiddel toegevoegd is. Een diabetesmiddel werd als nieuw aangemerkt indien het gestart was in de periode tussen het eerste en het laatste voorschrift van de insuline, en het mocht in de periode van 180 dagen voor de start van de insuline niet gebruikt zijn. Voor beide analyses werden standaard Kaplan-Meijer-overlevingscurves gemaakt. De verschillen tussen de overlevingscurves werden statistisch getoetst met behulp van de log-rank-toets.

#### Geneesmiddelkosten

De geneesmiddelkosten gedurende het gebruik van de insulines werden berekend op basis van de afgeleverde hoeveelheden (M) LW-insulines, overige insulines en orale bloedglucoseverlagende middelen in dezelfde periode. Dit betekent dat de kosten van alle antidiabetica werden meegenomen, maar kosten van overige geneesmiddelen gerelateerd aan diabetes, zoals cholesterolverlagers, zijn niet meegenomen.

Als gebruiksperiode zijn de aantallen dagen geteld tussen het starten van de (M)LW-insuline en het stoppen van deze insuline. Gebruikte hoeveelheden geneesmiddel werden uitgedrukt in DDD's. Voor de totale kosten werden de aantallen DDD's gerelateerd aan de historische apotheekinkooprijzen uit de G-Standaard. De afleverkosten (WMG-tarief) zijn niet meegenomen in deze berekening.

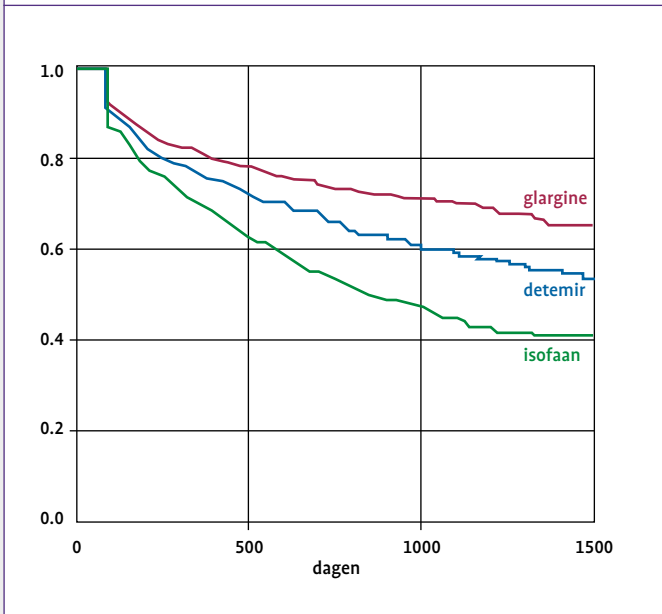
#### Resultaten

Figuur 1 geeft de percentages weer voor gebruik van de verschillende insulinegroepen bij DM2. Er is vanaf 2002 een toename zichtbaar in het gebruik van (M)LW-insulines ten koste van de mix-insulines. Patiënten die meer dan één insulinesoort gebruiken, worden in alle afzonderlijke groepen meegeteld. In totaal gebruikten in 2009 29,3% van de DM2-patiënten één of meer soorten insuline.

In figuur 2 is de groep (M)LW-insulines verder uitgesplitst naar de ontwikkeling van het gebruik van MLW- en LW-insulines. Sinds de

FIGUUR 3

Persistentie van het gebruik van isofane insuline, insuline detemir en insuline glargine vanaf de start tot aan het stoppen van de geïnitieerde insuline



introdactie van de LW-insulines is er een verschuiving zichtbaar van isofane insuline naar glargine en detemir. In 2009 gebruikte nog maar 5,5% van de DM2-patiënten een isofane insuline, tegen 11,5% in 2002. In 2009 gebruikte 8,9% glargine en 4,7% detemir. De persistentie van startende gebruikers van (M)LW-insulines (vanaf 2005) is in figuur 3 weergegeven met overlevingscurves. Na ruim vier jaar (1500 dagen) blijkt dat de meeste gebruikers (59,9%) die gestart zijn met isofane insuline, overgestapt zijn naar een andere insuline. Voor glargine is dit 34,7% en voor detemir 47,5%. De drie curves verschillen allemaal significant van elkaar (driemaal  $P < 0,001$ ).

De overlevingscurve voor het toevoegen van een andere insuline is weergegeven in figuur 4. Hieruit blijkt dat bij glargine eerder een andere insuline toegevoegd wordt dan bij detemir of isofaan.

Glarginegebruik resulteert bij 75,7% van de gebruikers in ongewijzigde therapie na 1500 dagen, tegen 67,9% bij detemir ( $P = 0,02$ ). Bij 80,0% van de gebruikers van isofane insuline wordt binnen 1500 dagen geen nieuwe insuline toegevoegd. Het verschil tussen isofaan en detemir is significant ( $P < 0,001$ ).

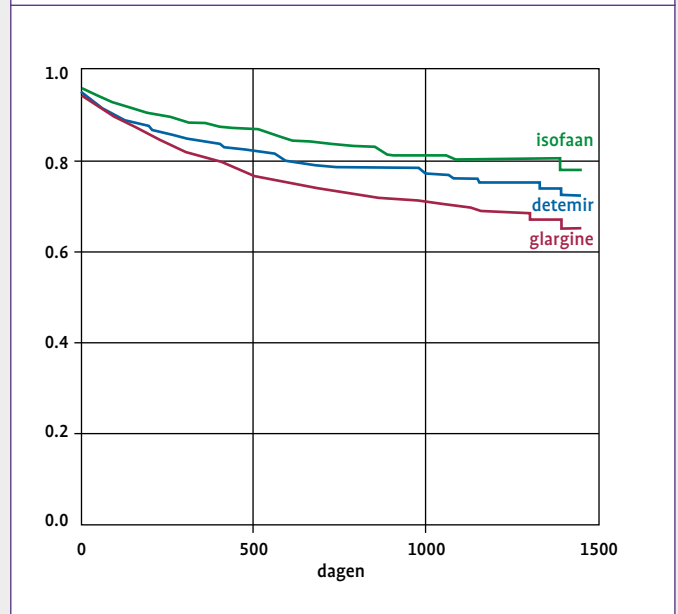
Dezelfde analyse is ook uitgevoerd voor het toevoegen van een nieuw oraal bloedglucoseverlagend middel. Hier werden geen significante verschillen gevonden. Gemiddeld 17% van de gebruikers krijgt binnen 1500 dagen een oraal bloedglucoseverlagend middel toegevoegd.

**Geneesmiddelenkosten**

In tabel 1 zijn het aantal gebruikte DDD's en de kosten per soort insuline in de desbetreffende gebruiksperiode weergegeven. Ongeveer 80% van de gebruikers van (M)LW-insulines gebruikt ook een oraal bloedglucoseverlagend middel, maar dit draagt voor glargine en detemir slechts weinig bij in de kosten. Van de gebrui-

FIGUUR 4

Persistentie van het gebruik van isofane insuline, insuline detemir en insuline glargine vanaf de start tot aan het toevoegen van een ander soort insuline



kers van isofane insuline gebruikte 35% in dezelfde periode een KW-insuline, terwijl dit voor glargine en detemir respectievelijk 48% en 45% was. Het totale gebruik aan KW-insulines per patiënt was hoger voor de detemirgebruikers, waardoor de kosten van de KW-insulines hoger lagen dan bij de glarginegebruikers. De geneesmiddelenkosten van € 1,82 per dag waren voor isofane insuline het laagst, wat vooral wordt veroorzaakt door de lage kosten per dag van de isofane insulines zelf (€ 0,86).

**Beschouwing**

De introductie van insuline glargine en insuline detemir heeft geleid tot een verschuiving naar deze middelen ten koste van isofane insuline. Glargine was in 2009 veruit de meest voorgeschreven LW-insuline.

De verschuiving van isofane insuline naar de LW-insulines is duidelijk zichtbaar bij het wisselen van de insulines: bij startende (M)LW-insulinegebruikers wisselden de meeste isofaangebruikers naar een andere insuline. Opvallend was hierbij ook het verschil tussen glargine en detemir. De kans dat een glarginegebruiker wisselt van insuline is kleiner dan bij een detemirgebruiker.

Het beeld is bij het toevoegen van een nieuw soort insuline totaal anders. Bij glargine is de kans het grootst dat er insuline toegevoegd wordt, terwijl deze kans bij isofane insuline het kleinst is. Samengenomen zou uit deze resultaten geconcludeerd kunnen worden dat bij isofane insuline eerder gekozen wordt voor de overstap naar een andere insuline, terwijl bij glargine (en in mindere mate detemir) vaak eerst een andere insuline toegevoegd wordt.

Wanneer we kijken naar de gebruikskosten is het gesuggereerde hogere gebruik aan DDD's bij detemir niet terug te vinden in onze cijfers. De DDD's per dag voor glargine en detemir waren vrijwel

TABEL 1

## Aantal DDD's en geneesmiddelkosten per gebruikersdag

Insuline	ATC-code	Aantal patiënten	DDD's per dag	Kosten per dag	Extra kosten kortwerkende insulines per dag	Extra kosten orale bloedglucoseverlagende middelen per dag	Totale kosten diabetesmiddelen per dag
Isofaan	A10AC01	1033	0,86	€ 0,86	€ 0,54	€ 0,41	€ 1,82
Glargine	A10AE04	1149	1,05	€ 1,70	€ 0,59	€ 0,29	€ 2,57
Detemir	A10AE05	761	1,04	€ 1,69	€ 0,76	€ 0,36	€ 2,81

gelijk. Omdat ook de kosten per DDD elkaar niet ontlopen, vinden we nauwelijks verschil in kosten tussen detemir en glargine. Er zijn wel verschillen zichtbaar als we naar de totale kosten van antidiabetica kijken. Deze kosten zijn hoger bij detemir dan bij glargine, en beide zijn weer hoger dan dergelijke kosten bij gebruik van isofane insuline. De hogere totale kosten worden in beide gevallen veroorzaakt door zowel het gelijktijdig gebruik van KW-insulines als het gebruik van orale bloedglucoseverlagende middelen. Hoger gebruik van andere geneesmiddelen kan duiden op een slechtere glykemische controle [8].

Opvallend is dat bij combinatie van de resultaten blijkt dat glarginegebruikers eerder een andere insuline toegevoegd krijgen aan hun medicatie dan detemirgebruikers, terwijl de kosten gedurende het gebruik voor glargine lager zijn. Mogelijk zijn zowel de hoeveelheden die gebruikt worden van de nieuwe en eventueel bestaande medicatie, voor detemir hoger dan voor glargine, zodat de uiteindelijke gemiddelde kosten voor detemir hoger uitkomen. Samengevat kunnen we concluderen dat we verschillen vinden in het gebruik tussen de middellangwerkende isofane insulines en de langwerkende insulines detemir en glargine. Dit kan duiden op een verschil in effectiviteit van de behandeling. Echter op basis van onze resultaten is het niet mogelijk hieruit een eenduidige conclusie te trekken.

De effectiviteit van de behandeling en het bereiken van de behandeldoelen kunnen we niet beoordelen; hiervoor zouden we meer moeten weten over bijvoorbeeld glucosespiegels, HbA<sub>1c</sub> en complicaties [9]. Dergelijke klinische gegevens zijn uit onze geneesmiddeldatabase IADB.nl vooralsnog niet af te leiden, maar zouden wel de basis moeten zijn van vervolgonderzoek. Daarnaast ontbreekt ons het inzicht in verdere kosten gerelateerd aan de diabetesbehandeling, zoals huisartsbezoeken en eventuele ziekenhuisopnames. Het is van groot belang om verder onderzoek te doen naar de effectiviteit van de behandeling, de totale kosten van de diabetesbehandeling en de complicaties van diabetes. Hiervoor is koppeling van onze geneesmiddeldatabase met andere informatie in de zorg nodig.

Het in dit artikel beschreven onderzoek is mede mogelijk gemaakt door een onvoorwaardelijke financiële bijdrage van Sanofi Aventis.

## LITERATUUR

- 1 van der Lucht F, Polder JJ. Van gezond naar beter. Volksgezondheid toekomst verkenning 2010. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu; 2010.
- 2 Gezondheid en welzijn. Voorburg: Centraal Bureau voor de Statistiek. [www.cbs.nl/nl-NL/menu/themas/gezondheid-welzijn/cijfers/default.htm](http://www.cbs.nl/nl-NL/menu/themas/gezondheid-welzijn/cijfers/default.htm). Geraadpleegd 2011 aug.
- 3 Hoeveel zorg gebruiken patiënten met diabetes mellitus en wat zijn de kosten? In: Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu; 2012 jun 24. Geraadpleegd 2012 aug 1.
- 4 Meerjarentabel geneesmiddelkosten per gebruiker. Diemen: College voor Zorgverzekeringen. [www.gipdatabank.nl/](http://www.gipdatabank.nl/).
- 5 Stijgend gebruik diabetesmiddelen zet door. Pharm Weekbl. 2011;146(22/23):13.
- 6 Bouma M, Rutten GE, de Grauw WJ, Wiersma T, Goudswaard AN; Nederlands Huisartsen Genootschap. Samenvatting van de standaard 'Diabetes mellitus type 2' (tweede herziening) van het Nederlands Huisartsen Genootschap. Ned Tijdschr Geneeskd. 2006 okt 14;150(41):2251-6.
- 7 Schirm E, Monster TB, de Vries R, van den Berg PB, de Jong-van den Berg LT, Tobi H. How to estimate the population that is covered by community pharmacies? An evaluation of two methods using drug utilisation information. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2004 mrt;13(3):173-9.
- 8 Peterson GE. Intermediate and long-acting insulins: a review of NPH insulin, insulin glargine and insulin detemir. Curr Med Res Opin. 2006 dec;22(12):2613-9.
- 9 Guillermin AL, Samyshkin Y, Wright D, Nguyen T, Villeneuve J. Modeling the lifetime costs of insulin glargine and insulin detemir in type 1 and type 2 diabetes patients in Canada: a meta-analysis and a cost-minimization analysis. J Med Econ. 2011;14(2):207-16.