

TYPE 2-DIABETES EN ORALE ANTIDIABETICA

Bij patiënten met type 2-diabetes is metformine het te verkiezen orale antidiabeticum, zeker bij obese patiënten, en voor zover er geen contra-indicatie bestaat. Metformine en de hypoglykemiërende sulfamiden zijn de enige orale hypoglykemiërende middelen waarvan de effecten op lange termijn op de complicaties van diabetes bekend zijn. De laatste jaren zijn twee nieuwe klassen van orale antidiabetische middelen beschikbaar gekomen: de glitazonen en de gliniden. In dit artikel wordt getracht de plaats van deze nieuwe geneesmiddelen ten opzichte van de andere orale hypoglykemiërende middelen te situeren. De glitazonen, in associatie met metformine of een hypoglykemiërend sulfamide, kunnen soms nuttig zijn in geval van diabetes die onvoldoende wordt gecontroleerd door de meer klassieke orale hypoglykemiërende middelen. Het nut van de gliniden berust op hun korte halfwaardetijd, en hun daaruit volgend gunstig effect op de postprandiale hyperglykemie en op het risico van hypoglykemie; ze controleren de glykemie evenwel niet beter dan de andere orale hypoglykemiërende middelen. De effecten op lange termijn van de glitazonen en de gliniden zijn niet bekend. Men dient daarenboven rekening te houden met de hogere kostprijs van deze nieuwe geneesmiddelen.

Type 2-diabetes is een complexe metabole aandoening die het gevolg is van een verminderde insulinesecretie door de pancreas, van een inadequate glucoseproductie door de lever, en van insulineresistentie ter hoogte van de gevoelige organen, in het bijzonder ter hoogte van de spieren en de lever.

De medicamenteuze behandeling van type 2-diabetes was onderwerp van een artikel in de Folia van april 1998. In de Folia van februari 1999 werden de resultaten van de UKPDS-studie gerapporteerd; deze studie toonde het belang van controle van de glykemie in de preventie van microvasculaire complicaties bij type 2-diabetes. De laatste jaren zijn nieuwe klassen van orale hypoglykemiërende middelen beschikbaar gekomen, met name de glitazonen [zie ook Folia april 2001] en de gliniden. Wat is de plaats van deze nieuwe geneesmiddelen ten opzichte van de andere orale hypoglykemiërende middelen in de behandeling van type 2-diabetes?

Niet-medicamenteuze behandeling

De behandeling van type 2-diabetes berust in de eerste plaats op veranderingen in de levensstijl (dieet, fysieke inspanning en gewichtsverlies), en op de aanpak van geassocieerde cardiovasculaire risicofactoren zoals hypertensie, obesitas, dyslipemie, hyperuricemie, tabagisme. Wanneer dergelijke maatregelen de glykemie onvoldoende controleren, is toediening van een oraal hypoglykemiërend middel aangewezen.

Medicamenteuze behandeling

Vijf klassen van orale hypoglykemiërende middelen zijn momenteel beschikbaar: de hypoglykemiërende sulfamiden, de biguaniden (metformine), de alfa-glucosidase-inhibitoren (acarbose), de glitazonen (pioglitazon, rosiglitazon) en de gliniden (repaglinide, nateglinide).

Hypoglykemiërende sulfamiden

De hypoglykemiërende sulfamiden oefenen hun hypoglykemiërende werking vooral uit door stimulatie van de insulinesecretie ter hoogte van de pancreas. De doeltreffendheid van de verschillende hypoglykemiërende sulfamiden is vrij vergelijkbaar, en ze verschillen onderling vooral door hun metabolisme en hun werkingsduur. In de UKPDS-studie werd een daling van de microvasculaire – maar niet van de macrovasculaire – complicaties gezien bij de patiënten behandeld met een hypoglykemiërend sulfamide (chloorpropamide of glibenclamide). De belangrijkste ongewenste effecten van de hypoglykemiërende sulfamiden zijn gewichtstoename, en hypoglykemie, vooral bij bejaarden en patiënten met nierinsufficiëntie. [N.v.d.r.: het risico van hypoglykemie is ook verhoogd bij gelijktijdige inname van acetylsalicylzuur, niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen, ACE-inhibitoren, orale anticoagulantia, trimethoprim, cimetidine, clofibrat en alcohol.] De hypoglykemiërende sulfamiden kunnen gebruikt worden in monotherapie, of in associatie met een ander oraal hypoglykemiërend middel (met uitzondering van de gliniden die hetzelfde werkingsmechanisme hebben), of met insuline.

Gliniden

De gliniden, zoals *repaglinide* en *nateglinide*, zijn een nieuwe klasse van orale hypoglykemiërende middelen. Hun structuur verschilt van deze van de hypoglykemiërende sulfamiden, maar, zoals deze laatste, stimuleren ze de insulinesecretie door de pancreas. Ze verschillen evenwel van de hypoglykemiërende sulfamiden door hun kortere halfwaardetijd, waardoor de postprandiale hyperglykemie en het risico van laattijdige hypoglykemie vermindert. Studies tonen eenzelfde effect op de controle van de glykemie voor repaglinide als voor de hypoglykemiërende sulfamiden en metformine. In één studie was nateglinide daarentegen minder doeltreffend dan metformine. Er zijn evenwel geen studies beschikbaar over de effecten op lange termijn van de gliniden op de micro- en macrovasculaire complicaties van diabetes. Hun ongewenste effecten zijn gewichtstoename en hypoglykemie, hoewel in mindere mate dan met de hypoglykemiërende sulfamiden. De frequente innames (vóór elke maaltijd) en de hoge kostprijs van de gliniden zijn nadelen. Repaglinide wordt vooral gemetaboliseerd door CYP3A4 ter hoogte van de lever; gebruik ervan is dan ook gecontra-indiceerd in geval van leverinsufficiëntie, en voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige inname van inhibitoren van CYP3A4 zoals ketoconazol, itraconazol en erythromycine. Gezien de beperkte renale excretie, kan repaglinide gebruikt worden bij patiënten met matig verminderde nierfunctie. Repaglinide wordt alleen gebruikt, of in combi-

natie met metformine wanneer deze laatste de glykemie onvoldoende controleert. Nateglinide is enkel aangewezen in associatie met metformine.

Biguaniden

Metformine is het enige biguanide dat [n.v.d.r.: in België] gecommercialiseerd is. Metformine oefent zijn werking vooral uit door de gevoeligheid voor insuline te verhogen en op die manier de glucoseproductie in de lever te verminderen. Het hypoglykemiërend effect is vergelijkbaar met dit van de hypoglykemiërende sulfamiden, maar met metformine treedt geen gewichtstoename op en het risico van hypoglykemie is zeer klein. In de UKPDS-studie was metformine het enige geneesmiddel dat bij obese diabetici de micro- en macrovasculaire complicaties, de totale mortaliteit en de mortaliteit te wijten aan diabetes, verminderde. De ongewenste effecten van metformine zijn vooral gastro-intestinale stoornissen; melkzuuracidose is een ernstige complicatie, maar treedt zelden op wanneer rekening wordt gehouden met de contra-indicaties. Metformine is gecontra-indiceerd in geval van nier- of leverinsufficiëntie, hartfalen, metabole acidose, dehydratatie en alcoholisme. Metformine dient ook te worden vermeden bij elke acute aandoening die kan leiden tot een cardiocirculatoire collaps (b.v. myocardinfarct, sepsis ...), in geval van chirurgische ingreep of bij een radiologisch onderzoek waarbij een contraststof wordt ingespoten [n.v.d.r.: in dat geval kan het soms noodzakelijk zijn tijdelijk over te schakelen op insuline]. Metformine kan in monotherapie gebruikt worden, of in combinatie met een ander oraal hypoglykemiërend middel, of met insuline.

Glitazonen

De glitazonen zijn een nieuwe klasse van orale hypoglykemiërende middelen; momenteel zijn *rosiglitazon* en *pioglitazon* beschikbaar. Ze oefenen hun werking uit door de insulineresistentie te verminderen, vooral ter hoogte van de skeletspieren. Gezien de ongunstige rol van insulineresistentie in de pathogenese van atherosclerose, suggereren preliminaire gegevens dat de glitazonen zouden kunnen bijdragen tot een daling van het cardiovasculaire risico. Het hypoglykemiërend effect van *rosiglitazon* en *pioglitazon* lijkt vergelijkbaar met dit van de hypoglykemiërende sulfamiden en van metformine, maar er zijn geen studies over hun effect op lange termijn op de mortaliteit, de morbiditeit en de complicaties van diabetes beschikbaar. De glitazonen zijn enkel aangewezen in associatie met metformine bij obese patiënten, of in associatie met een hypoglykemiërend sulfamide in geval van contra-indicatie of intolerantie aan metformine, en dit bij de patiënten die onvoldoende worden gecontroleerd door een oraal hypoglykemiërend middel aan de maximale dosis. Het is echter niet bewezen dat dergelijke combinaties doeltreffender zijn dan de combinatie van metformine en een hypoglykemiërend sulfamide.

De belangrijkste ongewenste effecten van de glitazonen zijn gewichtstoename, water- en zoutretentie met mogelijk oedeem, anemie, en hartfalen. Leverfunctiestoornissen zijn gerapporteerd met *troglitazon* (omwille van hepatotoxiciteit teruggetrokken van de markt), maar lijken meer zeldzaam te zijn

met rosiglitazon en pioglitazon; controle van de leverenzymen wordt toch aanbevolen. Rosiglitazon en pioglitazon worden gemetaboliseerd door verschillende iso-enzymen van het cytochroom P450-enzymstelsel, wat aanleiding kan geven tot medicamenteuze interacties. De glitazonen zijn gecontra-indiceerd in geval van hartfalen en leverinsufficiëntie, en mogen niet worden geassocieerd met insuline (gezien het verhoogde risico van hartfalen). Combinatie met een niet-steroïdaal anti-inflammatoir middel verhoogt het risico van oedeem en hartfalen.

Inhibitoren van de α -glucosidasen

De inhibitoren van de α -glucosidasen zoals *acarbose*, vertragen de intestinale resorptie van koolhydraten, en verminderen op die manier de postprandiale hyperglykemie. Gezien zijn geringe effect op de glykemie in vergelijking met de andere orale hypoglykemiërende middelen, wordt acarbose meestal in combinatie gebruikt. Er zijn geen studies beschikbaar over de effecten op lange termijn op de chronische complicaties van diabetes. De ongewenste effecten zoals flatulentie, abdominale pijn en diarree, zijn frequent, en nopen frequent tot stopzetten van de behandeling.

Praktische aanbevelingen

De aanpak van type 2-diabetes berust in de eerste plaats op veranderingen in de levensstijl en op de aanpak van eventueel geassocieerde cardiovasculaire risicofactoren.

Wanneer een medicamenteuze behandeling noodzakelijk is, is metformine de eerste keuze, zeker bij obese patiënten, en voor zover er geen contra-indicatie bestaat. Metformine is het enige orale hypoglykemiërende middel dat geen gewichtstoename veroorzaakt, en waarvoor een gunstig effect op de micro- en macrovasculaire complicaties en op de moraaliteit in de UKPDS-studie werd gezien.

De hypoglykemiërende sulfamiden zijn een goed alternatief bij niet-obese diabetici. Gewichtstoename en het risico van hypoglykemie zijn evenwel een probleem.

De gliniden kunnen nuttig zijn bij patiënten bij wie een stimulatie van de insulinesecretie noodzakelijk is en die onregelmatige tijdstippen voor de maaltijden hebben. Ze kunnen ook gebruikt worden bij patiënten met matig verminderde nierfunctie. Hun effecten op lange termijn zijn evenwel niet gekend, en men dient rekening te houden met de kostprijs.

De glitazonen zouden een veelbelovende rol kunnen hebben in de aanpak van type 2-diabetes, maar er zijn geen studies over hun effecten op lange termijn op de complicaties van diabetes. Men dient ook rekening te houden met hun ongewenste effecten en de kostprijs. Volgens de aanbevelingen van het *National Institute of Clinical Excellence* (NICE), mag associatie van rosiglitazon of pioglitazon met metformine of een hypoglykemiërend sulfamide enkel overwogen worden wanneer het effect van de combinatie metformine + hypoglykemiërend sulfamide op de glykemie onvoldoende is, of in geval van contra-

indicatie aan één van deze middelen. Het is evenwel niet bewezen dat vervangen van een hypoglykemiërend middel door een glitazon doeltreffender is, noch dat de glitazonen de noodzaak voor insuliner therapie vertragen.

- Naar S. Inzucchi: Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes. *JAMA* **287**, 360-372 (2002)
Rosiglitazone, pioglitazone: deux nouveaux antidiabétiques oraux trop peu évalués. *La Revue Prescrire* **22**, 569-577 (2002)
G. Rutten: Repaglinide, mogelijk een therapeutische aanwinst bij diabetes mellitus type 2. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* **32**, 1547-1550 (2001)
National Institute for Clinical Excellence: NICE issues guidance on rosiglitazone for type 2 diabetes en NICE issues guidance on the use of pioglitazone for type 2 diabetes mellitus. <http://www.nice.org.uk/nice-web>

Nota van de redactie

Er werd ons de vraag gesteld welke aanpak te verkiezen is bij onvoldoende controle van de diabetes, zowel in geval van monotherapie als in geval van behandeling met meerdere orale hypoglykemiërende middelen. Dient de dosis van het antidiabeticum in de mate van het mogelijke te worden verhoogd, of dient eerder te worden overgeschakeld naar een ander therapeutisch schema? De beslissing dient voor elke patiënt individueel te gebeuren, in functie van het bekomen effect en de eventuele aanwezigheid van ongewenste effecten. In principe zal de dosis van het orale hypoglykemiërende middel verhoogd worden tot de maximaal nog te verdragen dosis of de maximaal aanvaarde dosis; in een aantal gevallen zal dit het effect niet optimaliseren, en zal men eerder moeten overschakelen op een ander therapeutisch schema.

Specialiteitsnamen

- Acarbose: Glucobay
Metformine: Glucophage, Merck-Metformine, Metformiphar, Metformax
Nateglinide: Starlix (geregistreerd, maar niet gecommmercialiseerd)
Pioglitazon: Actos
Repaglinide: Novonorm
Rosiglitazon: Avandia

Met het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium en, om de vier maanden met de Folia, worden U de gele formulieren "Geneesmiddelenbewaking" toegezonden; deze zijn ook beschikbaar via internet: <http://www.afigp.fgov.be/NL%20home/formulieren/gele%20fiche.htm>. Met dit formulier kunt U ons alle ongewenste reacties die U waarneemt, mededelen. Gelieve uw naam, adres en telefoonnummer te vermelden, teneinde U te kunnen contacteren. Voor alle inlichtingen kunt U zich wenden tot het NATIONAAL CENTRUM VOOR GENEESMIDDELENBEWAKING (Directoraat-generaal Bescherming Volksgezondheid: Geneesmiddelen, FOD Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu, Amazonegebouw, Bischoffsheimlaan 33, 1000 Brussel; telefoon nr. 02/227.55.09 of 02/227.55.33; fax nr. 02/227.55.28).