

AANPAK VAN TYPE 2-DIABETES: EEN UPDATE

Men beschikt op dit ogenblik over tal van bloedsuikerverlagende middelen voor de aanpak van type 2-diabetes. Er zijn tot op heden enkel voor metformine, de bloedsuikerverlagende sulfamiden en insuline, studies waarin de werkzaamheid op majeure klinische eindpunten is aangetoond, en men stelt zich vragen over de meerwaarde van de nieuwere antidiabetica. In dit artikel wordt de stand van zaken gegeven over de aanpak van type 2-diabetes bij volwassenen, o.a. op basis van recente aanbevelingen van de *American Diabetes Association* (ADA) en de *European Association for the Study of Diabetes* (EASD). Er is nu meer aandacht voor individualisatie van de aanpak van type 2-diabetes, zowel wat betreft de streefwaarden voor de glykemie als de keuze van de behandeling. In de praktijk blijft de beste aanpak van type 2-diabetes voor vele patiënten echter ongewijzigd ten opzichte van vroeger. Bij de meerderheid van deze patiënten blijft een HbA1c-waarde ≤ 53 mmol/mol (of $\leq 7\%$) aanbevolen. Tenzij in geval van contra-indicatie of intolerantie, is metformine de eerstekeuzebehandeling, samen met aanpassingen van de levensstijl. Indien metformine alleen niet volstaat, zijn er geen degelijke vergelijkende studies die toelaten te bepalen of een bepaalde associatie van antidiabetica voordelen biedt ten opzichte van een andere; bij de keuze dient rekening gehouden te worden met een aantal criteria zoals het profiel van de patiënt, de voor- en nadelen van de bloedsuikerverlagende middelen, maar ook met hun kostprijs en de beschikbare evidentie omtrent hun doeltreffendheid en veiligheid op lange termijn. Een vroegtijdige adequate aanpak van patiënten met type 2-diabetes is noodzakelijk om het risico van complicaties op lange termijn te beperken, wat ook de behandeling is.

Op dit ogenblik beschikt men over tal van geneesmiddelen voor de aanpak van type 2-diabetes, waaronder een aantal vrij recente geneesmiddelen waarvan de langetermijneffecten niet altijd goed bekend zijn. Er zijn tot op heden enkel voor metformine, de bloedsuikerverlagende sulfamiden en insuline studies waarin de werkzaamheid op majeure klinische eindpunten zoals mortaliteit of microvasculaire complicaties (retinopathie, nefropathie, neuropathie) of macrovasculaire complicaties (myocardinfarct...) is aangetoond. Met de andere antidiabetica werd in studies enkel een effect gezien op intermediaire eindpunten (*surrogate endpoints*) zoals de HbA1c-waarde. Men neemt aan dat het effect op de HbA1c-waarde het verwachte

effect op de microvasculaire complicaties van diabetes tamelijk goed weerspiegelt, maar dit is niet het geval voor de macrovasculaire complicaties of de mortaliteit.

In dit artikel wordt de stand van zaken gegeven over de aanpak van type 2-diabetes bij volwassenen, o.a. op basis van de recente gezamenlijke aanbevelingen van de *American Diabetes Association* (ADA) en de *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) [*Diabetes Care* 2012;35:1364-79]; het betreft een consensus die vooral berust op epidemiologische studies en extrapolatie van resultaten van gerandomiseerde studies. Er is tegenwoordig meer aandacht voor de individualisatie van de aanpak van type 2-diabetes; dit betekent dat bij de bepaling van

de streefwaarden voor de glykemie en bij de keuze voor de meest adequate behandeling, voor elke patiënt zal rekening gehouden worden met een aantal criteria zoals het profiel van de patiënt (leeftijd, duur van de diabetes, antecedenten en eventuele comorbiditeit), de voor- en nadelen van de verschillende geneesmiddelen, maar ook hun kostprijs en de beschikbare evidentie omtrent hun doeltreffendheid en veiligheid op lange termijn. In dit artikel wordt een overzicht gegeven van de huidige kennis over de aanpak van type 2-diabetes, en bepaalde gegevens die reeds gepubliceerd en besproken werden in de Folia of in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium, worden hernomen. Naast de controle van glykemie is ook de aanpak van cardiovasculaire risicofactoren zoals roken, arteriële hypertensie en hyperlipidemie essentieel, en belangrijker voor het cardiovasculaire risico dan de strikte glykemieregeling. Dit aspect van de aanpak wordt hier niet besproken en we verwijzen hiervoor naar de Folia van november 2010 en de Transparantiefiche “Aanpak van type 2-diabetes”.

Streefwaarde voor de glykemie

Men onderscheidt de intensieve controle en de zeer intensieve controle van de glykemie.

Intensieve controle

Bij de meeste patiënten wordt een HbA1c-waarde ≤ 53 mmol/mol (of $\leq 7\%$) algemeen aanbevolen om zo het risico van diabetescomplicaties te verminderen. Deze aanbeveling berust op de resultaten van de UKPDS-studies, uitgevoerd bij patiënten met recent ontwikkelde diabetes, waarbij een intensieve controle van de glykemie (HbA1c-waarde tussen 53 en 58 mmol/mol, of tussen 7 en 7,5%) leidde tot een statistisch significante daling van het risico van microvasculaire

diabetescomplicaties. De resultaten van de (observationale) follow-up van deze studies na 10 jaar wijzen er niet alleen op dat het gunstig effect op de microvasculaire complicaties behouden blijft, maar wijzen ook op een lichte daling van de macrovasculaire complicaties en de mortaliteit op lange termijn.

Zeer intensieve controle

De resultaten van de Accord-, Advance- en VADT-studies, uitgevoerd bij patiënten met reeds lang bestaande type 2-diabetes en een hoog cardiovasculair risico, toonden dat een zeer intensieve controle van de glykemie (HbA1c-waarde < 42 tot 48 mmol/mol, of < 6 of $6,5\%$) het risico van cardiovasculaire complicaties en mortaliteit niet vermindert ten opzichte van een intensieve controle van de glykemie; in de Accord-studie werd zelfs een verhoging van de mortaliteit gezien in de zeer intensief behandelde groep [zie Folia oktober 2008 en november 2010].

Besluit

De soms uiteenlopende resultaten van deze in zeer verschillende populaties uitgevoerde studies, geven aanleiding tot het bepalen van de streefwaarde voor de glykemie in functie van het profiel van de patiënt. Hoewel klassiek een HbA1c-waarde ≤ 53 mmol/mol (of $\leq 7\%$) wordt aanbevolen, kan voor een minder strenge HbA1c-waarde (bv. tussen 58 en 64 mmol/mol, of tussen 7,5 en 8 %) worden gekozen bij oudere patiënten, patiënten met slecht gecontroleerde en reeds lang bestaande diabetes met cardiovasculaire complicaties of comorbiditeit, of patiënten met antecedenten van ernstige hypoglykemie. Daarentegen kunnen HbA1c-waarden rond de normaalwaarden (bv. < 48 mmol/ml, of $< 6,5\%$), overwogen worden bij bepaalde geselecteerde patiënten (bv. jongere patiënten met recent ontwikkelde diabetes en

weinig cardiovasculaire complicaties en comorbiditeit) om zo het risico van micro- en macrovasculaire langetermijncomplicaties tot een minimum te beperken, dit evenwel op voorwaarde dat dit doel kan bereikt worden zonder dat majeure hypoglykemieën en andere ernstige ongewenste effecten door de behandeling optreden. Dit advies is echter niet onderbouwd met studies, maar berust op de positieve trend die gezien werd in subgroepen van patiënten jonger dan 65 jaar uit de hierboven vermelde studies. In ieder geval is het belangrijk om de streefwaarde voor de glykemie steeds te bespreken in samenspraak met de patiënt.

Niet-medicamenteuze behandeling

De aanpak voor glykemiecontrole bij type 2-diabetes berust in de eerste plaats op aanpassingen van de levensstijl (dieetmaatregelen, voldoende fysieke inspanning), en dit in alle stadia van de aandoening. Zelfs een bescheiden gewichtsverlies (5 tot 10 %) laat toe de controle van de glykemie te verbeteren.

Medicamenteuze behandeling

Een medicamenteuze behandeling wordt gewoonlijk gestart als aanpassingen van de levensstijl niet volstaan. Men start gewoonlijk met een monotherapie, met metformine als eerste keuze (tenzij bij contra-indicatie, zie verder). Indien de gewenste HbA1c-waarde niet bereikt wordt na een periode van ongeveer 3 maanden, dient een tweede antidiabeticum te worden geassocieerd. Bij patiënten met een hoge HbA1c-waarde (bv. ≥ 75 mmol/mol, of $\geq 9,0\%$) op het ogenblik van de diagnose, zal monotherapie waarschijnlijk niet volstaan, en kan meteen een associatie van twee antidiabetica toegediend worden. Het toevoegen van een tweede antidiabeticum leidt gewoonlijk tot een bijkomende

daling van de HbA1c-waarde met ongeveer 1 %. Bij onvoldoende respons kan een derde oraal antidiabeticum met een verschillend werkingsmechanisme overwogen worden, en overschakelen naar een behandeling door injecties (insuline of incretinemimeticum) is soms onvermijdelijk.

Er zijn weinig vergelijkende gegevens die toelaten te bepalen welk antidiabeticum best aan metformine kan worden toegevoegd bij onvoldoende resultaat, of wat als alternatief kan gebruikt worden bij contra-indicatie of intolerantie voor metformine. De keuze kan worden gemaakt tussen een bloedsuikerverlagend sulfamide, een glinide, pioglitazon, een DPP-4-inhibitor (syn. gliptine), een incretinemimeticum (syn. GLP-1-analoog) of een “basale” insuline. Bij deze keuze dient enerzijds rekening te worden gehouden met het profiel van de patiënt (o.a. zijn leeftijd en lichaamsgewicht, de eventuele gevolgen van hypoglykemie, het bestaan van diabetescomplicaties en comorbiditeit) en anderzijds met de te verwachten voordelen, de ongewenste effecten en de contra-indicaties eigen aan elk antidiabeticum. Om de keuze te motiveren worden hierna de voornaamste karakteristieken van de verschillende antidiabetica besproken. Uiteraard moeten de kostprijs en de terugbetalingscriteria eveneens in overweging genomen worden.

Metformine

Metformine is het meest gebruikte antidiabeticum bij de aanpak van type 2-diabetes. Metformine oefent zijn werking uit door het bevorderen van de perifere werking van insuline en het verminderen van de glucoseproductie in de lever. Metformine verlaagt de hyperglykemie, zonder uitlokken van gewichtstoename of hypoglykemie (in monotherapie). De voornaamste ongewenste effecten zijn gastro-intestinale last, vooral diarree, en een risico

van melkzuuracidose (zeldzaam maar ernstig), vooral bij hoge doses bij patiënten met nierinsufficiëntie en bij alcoholici. Metformine is gecontra-indiceerd bij ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min.) en de inname ervan dient gestaakt te worden 24 uur voor een chirurgische ingreep of een radiologisch onderzoek met injectie van contraststof. De rol van andere risicosituaties zoals hartfalen, leverinsufficiëntie of lichte tot matige nierinsufficiëntie in het optreden van melkzuuracidose werd onlangs terug in vraag gesteld. Hoewel deze risicosituaties niet meer beschouwd worden als contra-indicaties voor het gebruik van metformine, blijft voorzichtigheid geboden en een dosisaanpassing kan nodig zijn [*Tijdschr. voor Geneeskunde* 2013;69:230-5 (doi:10.2143/TVG.69.05.2001347)].

In de UKPDS-studies werd een daling van de micro- en macrovasculaire diabetescomplicaties gezien bij obese patiënten die behandeld werden met metformine alleen, maar dit gunstig effect werd niet gezien wanneer metformine geassocieerd was aan een bloedsuikerverlagend sulfamide. Gezien zijn bewezen doeltreffendheid, zijn geringe kostprijs en het beperkte risico van ernstige ongewenste effecten, wordt metformine als eerstekeuzebehandeling voor type 2-diabetes beschouwd.

Bloedsuikerverlagende sulfamiden

De bloedsuikerverlagende sulfamiden oefenen hun hypoglykemiërende werking uit door stimulatie van de residuele insuline-secretie. Hun gebruik leidt echter tot gewichtstoename en een risico van hypoglykemie (vooral bij bejaarden en met producten met lange werkingsduur zoals glibenclamide, gliclazide met vertraagde vrijstelling en glicmepiride). Gastro-intestinale last, mucocutane reacties met soms ernstige allergische

reacties, en meer zeldzaam hematologische stoornissen en leverstoornissen werden eveneens gerapporteerd. De bloedsuikerverlagende sulfamiden, vooral deze met lange werkingsduur, zijn gecontra-indiceerd bij ernstige nier- of leverinsufficiëntie.

In de UKPDS-studies werd met bepaalde bloedsuikerverlagende sulfamiden een daling van de microvasculaire complicaties gezien, maar hun effect op lange termijn in termen van mortaliteit en cardiovasculaire morbiditeit is niet duidelijk. In recente studies bij patiënten met type 2-diabetes met laag tot hoog cardiovasculair risico werd met sommige bloedsuikerverlagende sulfamiden een verhoging van de mortaliteit en het cardiovasculaire risico gezien ten opzichte van metformine [*European Heart Journal* 2011;32:1900-8 (doi:10.1093/eurheartj/ehr077); *Diabetes Care* 2012 (doi:10.2337/dc12-0719)].

Rekening houdend met de lange ervaring, hun geringe kostprijs en hun bewezen doeltreffendheid op de controle van de glykemie en de microvasculaire complicaties van diabetes, blijven de bloedsuikerverlagende sulfamiden een behandelingsoptie bij onvoldoende doeltreffendheid of bij contra-indicatie voor metformine, vooral bij patiënten bij wie gewichtstoename en risico van hypoglykemie geen majeure problemen vormen.

Gliniden

De gliniden, waaronder alleen repaglinide in België beschikbaar is, hebben hetzelfde werkingsmechanisme als de bloedsuikerverlagende sulfamiden maar ze hebben een kortere werkingsduur, wat leidt tot een geringer risico van laattijdige hypoglykemie. Net zoals de bloedsuikerverlagende sulfamiden veroorzaken de gliniden gewichtstoename en gastro-intestinale last. De gliniden zijn gecontra-indiceerd bij ernstige leverinsufficiëntie.

Gezien repaglinide in de lever wordt gemetaboliseerd, is nierinsufficiëntie geen contra-indicatie. Hun invloed op de langetermijncomplicaties van diabetes is niet bekend.

Glitazonen

De glitazonen verminderen de insulineresistentie ter hoogte van de skeletspieren en de glucoseproductie in de lever. Met de glitazonen is er slechts een gering risico van hypoglykemie maar ze leiden tot gewichtstoename. Rosiglitazon werd omwille van de cardiovasculaire risico's in oktober 2010 van de markt teruggetrokken [zie bericht van 24/09/10 in de rubriek "Goed om te weten" op de BCFI-website]. Enkel pioglitazon is nog beschikbaar. De voornaamste ongewenste effecten zijn gewichtstoename, water- en zoutretentie met oedeem en risico van uitlokken of verergeren van hartfalen, en verhoogd risico van fractures. Glitazonen zijn gecontra-indiceerd bij leverinsufficiëntie, hartfalen en acuut coronairlijden, en voorzichtigheid is geboden bij patiënten met maculair oedeem. Gelijktijdig gebruik van insuline verhoogt het risico van hartfalen nog verder, en is gecontra-indiceerd. Pioglitazon werd ook in verband gebracht met een lichte verhoging van het risico van blaaskanker [zie Folia september 2011]. Dit risico werd bevestigd in een recente meta-analyse maar lijkt gering in absolute waarde en zou enkel optreden bij mannen [*Brit Med J* 2012;345:e4541 (doi:10.1136/bmj.e4541)]. De invloed van pioglitazon op de langetermijncomplicaties van diabetes is niet bekend.

Geneesmiddelen die het incretine-effect verhogen

Deze geneesmiddelen versterken het effect van het incretinehormoon *glucagon-like peptide-1* (GLP-1), een intestinaal hormoon dat de insulinesecretie van de pancreas stimuleert,

de glucagonvrijstelling vermindert, de maaglediging vertraagt en de eetlust remt [zie Folia september 2007]. De geneesmiddelen die het incretine-effect verhogen, geven een gering risico van hypoglykemie (tenzij bij associatie aan bloedsuikerverlagende sulfamiden), en veroorzaken geen gewichtstoename. Ze zijn gecontra-indiceerd bij ernstige nierinsufficiëntie en diabetische gastroparese. Men onderscheidt de incretinemimetica (syn. GLP-1-analogen), en de DPP-4-inhibitoren (syn. gliptines).

- De incretinemimetica (exenatide en liraglutide) zijn GLP-1-analogen; ze worden langs subcutane weg toegediend. In tegenstelling tot insuline moet de dosis van de incretinemimetica niet aangepast worden in functie van de glykemie, en hebben ze het voordeel dat ze leiden tot gewichtsdaling. De voornaamste ongewenste effecten zijn gastro-intestinale last, vooral in het begin van de behandeling. Vorming van antilichamen tegen de incretinemimetica, met vermindering van het hypoglykemiërend effect, werd eveneens beschreven; de klinische implicaties hiervan zijn nog onduidelijk.
- De DPP-4-inhibitoren (syn. gliptines) linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine inhiberen de afbraak van GLP-1; ze worden langs orale weg toegediend. Hun voornaamste ongewenste effecten zijn gastro-intestinale last, luchtweginfecties, allergische reacties (met mogelijk kruisallergie tussen de verschillende gliptines) en musculo-skeletale pijn. Uit een recente meta-analyse blijkt dat de DPP-4-inhibitoren in associatie met metformine, even doeltreffend zijn (op de HbA1c-waarde) als de andere orale antidiabetica in associatie met metformine. [*Brit Med J* 2012;344:e1369 (doi:10.1136/bmj.e1369)].

Een verhoogd risico van pancreatitis en van pancreas- en schildklierkanker werd gesuggereerd met exenatide en sitagliptine, maar op dit ogenblik zijn er geen bewijzen van een causaal verband [zie Folia januari 2012]. Gezien het geringe risico van hypoglykemie en het gunstig effect op het lichaamsgewicht kunnen geneesmiddelen die het incretine-effect verhogen, overwogen worden bij patiënten bij wie hypoglykemie een belangrijk risico vormt (bv. beroepschauffeurs) of bij wie gewichtstoename een majeur probleem is. Deze geneesmiddelen zijn veel duurder dan de oudere geneesmiddelen en hun veiligheid op lange termijn staat niet vast. Hun invloed op de langetermijncomplicaties van diabetes is niet bekend.

Acarbose

Acarbose inhibeert de intestinale α -glucosidasen en vertraagt de resorptie van koolhydraten. Gezien het gering effect op de glykemiecontrole en de slechte tolerantie wordt acarbose nog zelden gebruikt en enkel in associatie met andere bloedsuikerverlagende middelen.

Insuline


Gezien de progressieve afbraak van de β -cellen van de pancreas, is overschakelen naar insulinothérapie soms onvermijdelijk. De ongewenste effecten van insuline zijn vooral hypoglykemie, gewichtstoename en lipodystrofie. In het algemeen gebruikt men een injectie van een “basale” insuline, d.w.z. een insuline met intermediaire werkingsduur (humane insuline-isofaan) of een insulineanalogue met lange werkingsduur (insuline detemir of insuline glargine). Men start aan een lage dosis (0,1 - 0,2 E/kg) die nadien progressief opgedreven wordt, en dit in associatie met één of meerdere orale antidiabetica (maar niet een glitazon).

Bij onvoldoende doeltreffendheid van het basale schema kan het aangewezen zijn de orale antidiabetische behandeling (behalve misschien metformine) te stoppen, en aan de “basale” insuline een “prandiale” insuline, d.w.z. een insuline die de verwerking van de koolhydraten na de maaltijd verzekert, te associëren; het gaat daarbij om een snelwerkende insuline of om een ultrasnelwerkende insulineanalogue (insuline glulisine, lispro of aspart) die vóór de meest koolhydraatrijke maaltijd moet toegediend worden. Een andere mogelijkheid is over te schakelen naar de toediening tweemaal daags van een vaste associatie op basis van een insuline met intermediaire werkingsduur + een snelwerkende of ultrasnelwerkende insuline.

In het algemeen wordt met alle insulines een daling van de glykemie en van de HbA1c-waarde bereikt. Alle insulines veroorzaken gewichtstoename en geven een risico van hypoglykemie. Het is niet bewezen dat de insulineanalogen leiden tot een betere controle van de HbA1c-waarde bij type 2-diabetes dan humane insuline; ze zijn ook veel duurder.

Nota

- Een prijsvergelijkingstabel van de geneesmiddelen gebruikt bij de behandeling van type 2-diabetes wordt getoond in de Transparantiefiche “Aanpak van type 2-diabetes” (via http://www.bcfi.be/pdf/tft/TN_DIAB.pdf).

- Voor de geneesmiddelen die volgens hoofdstuk IV terugbetaald worden (a priori) kunnen de terugbetalingsvoorwaarden geraadpleegd worden op de BCFI-website door te klikken op het symbool  naast de terugbetalingscategorie ter hoogte van het geneesmiddel.

Specialiteitsnamen

Metformine: Glucophage®, Metformax® en generieken

Bloedsuikerverlagende sulfamiden

Glibenclamide: Daonil®, Euglucon®

Glizalazide: Uni-Diamicon® en generieken

Glimepiride: Amarylle® en generieken

Glipizide: Glibenese®, Minidiab®

Gliquidon: Glurenorm®

Gliniden

Repaglinide: Novonorm® en generieken

Glitzonen

Pioglitazon: Actos®

Incretinemimetica

Exenatide: Byetta®

Liraglutide: Victoza®

DPP-4 -inhibitoren

Linagliptine: Trajenta®

Saxagliptine: Onglyza®

Sitagliptine: Januvia®

Vildagliptine: Galvus®

Acarbose: Glucobay®

Associaties

Metformine + glibenclamide: Glucovance®

Metformine + vildagliptine: Eucreas®

Recente informatie april 2013

De “Recente informatie” van mei 2013 is reeds beschikbaar in de rubriek “Goed om te weten” op onze website en zal gepubliceerd worden in de Folia van juni 2013.

▼: geneesmiddel met een nieuw actief bestanddeel of nieuw biologisch geneesmiddel, waarvoor het melden van ongewenste effecten aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking wordt aangemoedigd.

- **Vemurafenib (Zelboraf®▼)**; hoofdstuk 13.7.) is een proteïnekinase-inhibitor die voorgesteld wordt langs orale weg voor de behandeling van bepaalde gemetastaseerde of inoperabele melanomen bij patiënten die drager zijn van de BRAFV600-mutatie (ongeveer de helft van de melanomen). Vemurafenib heeft vele en soms ernstige ongewenste effecten zoals arthralgie, ernstige huidrupties met fotosensibiliteit, overgevoeligheidsreacties, oogstoornissen, leverstoornissen, verlenging van het QT-interval en verhoging van het risico van huidcarcinoom. Vemurafenib is een substraat van CYP3A4 en een inhibitor van P-glycoproteïne, met mogelijkheid van interacties (zie tabel Ib en tabel Id in de Inleiding van het Repertorium). In een studie werd met vemurafenib een gunstig effect gezien op de overleving, maar dit effect is beperkt (minder dan 2 maanden), en dient afgewogen te worden tegen het belangrijke risico van ongewenste effecten. Het gebruik van vemurafenib is op dit ogenblik

enkel gerechtvaardigd in het kader van klinische proeven in gespecialiseerde centra. [*La Revue prescrire* 2012;32:414-6; *Austr Prescr* 2012;35:128-35]

- **Dihydroergotamine in inspuittbare vorm (Dihydergot® ampullen i.m. – s.c.)**; hoofdstuk 10.9.1.2.) is van de markt gehaald. Dihydroergotamine in inspuittbare vorm werd voorgesteld voor de behandeling van migraine-aanvallen, ondanks het gebrek aan goede evidentie over de doeltreffendheid. Enkel onder nasale vorm werd dihydroergotamine onderzocht in klinische studies bij de behandeling van migraine, en deze vorm is nog steeds beschikbaar. In verband met de behandeling van migraine, zie de Transparantie fiche “Geneesmiddelen bij migraine”.
- De specialiteit **Merced®** op basis van **miocamycine** (hoofdstuk 11.1.2.3.), een antibioticum met de eigenschappen van de neomacroliden, is van de markt gehaald.