

Richtlijn Medicamenteuze (bloedglucoseverlagende) behandeling van Diabetes Mellitus Type 2

*Deze richtlijn is opgesteld door de daartoe ingestelde werkgroep
“Medicamenteuze bloedglucoseverlagende behandeling
van Diabetes Mellitus Type 2”
van de Nederlandse Diabetes Federatie*

November 2004

Nederlandse Diabetes Federatie
Stationsplein 139
3818 LE AMERSFOORT
Tel.: 033 – 448-0845
Fax: 033 – 462-3053
E-mail: info@diabetesfederatie.nl
www.diabetesfederatie.nl

Nederlandse
Diabetes
Federatie

INHOUDSOPGAVE

Inhoudsopgave	2
Verantwoording en aansprakelijkheid	3
1. Inleiding	4
2. Achtergronden van diabetes mellitus type 2	6
3. Farmacotherapie	9
4. Richtlijn voor de medicamenteuze glucoseverlagende behandeling van diabetes mellitus type 2	12
5. Belang van prediabetes en medicatie	18
Literatuurlijst	19
Addendum 1: flowschema obese patiënt	22
Addendum 2: flowschema niet-obese patiënt	23
Addendum 3: overzicht orale bloedglucoseverlagende middelen	24

VERANTWOORDING EN AANSPRAKELIJKHEID

Deze richtlijn maakt deel uit van een serie Richtlijnen en Adviezen voor goede diabeteszorg van de Nederlandse Diabetes Federatie (NDF). Zie ook website www.diabetesfederatie.nl.

De NDF heeft deze richtlijnen en adviezen met zorg samengesteld en al het mogelijke gedaan om de beschreven informatie juist weer te geven met de meest recente informatie en bronnen. Ondanks deze uiterste zorg kan de NDF geen enkele aansprakelijkheid aanvaarden voor fouten en overige onjuistheden.

Geneeskunde is een continu ontwikkelend en steeds weer wijzigend vakgebied. Deze richtlijnen en adviezen geven richting aan de diabeteszorg, maar zijn noch een volledige, noch unieke bron voor informatie over deze onderwerpen. De gebruiker wordt daarvoor, evenals voor recente ontwikkelingen en ontdekkingen, verwezen naar de genoemde bronnen, zoals medische teksten, *peer-reviewed* tijdschriften en dergelijke.

Benadrukt wordt dat de behandelend arts verantwoordelijk blijft voor de inhoud, uitvoer en gevolgen van haar/zijn zorg. De behandelaar dient op basis van deze verantwoordelijkheid, verworven kennis en ervaring alsmede op basis van de bevindingen, bijzonderheden en ervaring bij de individuele patiënt, de beste behandeling voor te stellen.

De NDF, de werkgroepen die de teksten opstelden en redactie kunnen geen enkele aansprakelijkheid aanvaarden voor de gevolgen die uit het gebruik van deze richtlijnen en adviezen kunnen ontstaan.

Het intellectuele eigendom van de richtlijnen en adviezen berust bij de Nederlandse Diabetes Federatie en haar leden en partners die bij de samenstelling van de richtlijnen en adviezen zijn betrokken. Gebruikmaking van de teksten voor commerciële doeleinden is niet toegestaan zonder voorafgaande toestemming van de Nederlandse Diabetes Federatie.

SPECIAAL WIJZEN WIJ OP DE NOODZAAK VAN DE BEHANDELAAR OM, ALVORENS MEDICATIE VOOR TE SCHRIJVEN (IN NEDERLAND BEPERKT TOT MEDICI), ZICH TE VERGEWISSEN VAN WERKING, INDICATIES, CONTRA-INDICATIES, EIGENSCHAPPEN, INTERACTIES, BIJWERKINGEN, EFFECTEN IN ZWANGERSCHAP EN GEDURENDE LACTATIE, VOORZORGEN EN DOSERINGSVOORSCHRIFTEN EN OM DE PATIËNT IN TE LICHTEN OVER DEZE ZAKEN.

1. INLEIDING

Deze tekst is de weerslag van overleg tussen de leden van de NDF. Op uitnodiging van het College voor zorgverzekeringen (CVZ) waren zij in 2002, met enkele andere groeperingen bezig met de opzet van een Protocol Medicamenteuze behandeling Diabetes Type 2. Deze CVZ-werkgroep kwam echter niet tot een gezamenlijk eindproduct. De Diabetesvereniging Nederland stapte tussentijds uit de werkgroep; de overige partijen stemden uiteindelijk niet in met de eindversie van het protocol. Er bestond onvrede over de gevolgde procedure, de werkwijze van CVZ en over de publicatie van een protocolversie die niet het definitieve akkoord had van de partijen. Het uiteenvallen van dit overleg werd ook door de NDF betreurd; uiteindelijk is door de NDF gepoogd alsnog tot het bedoelde protocol te komen (najaar 2003).

Het CVZ en het Ministerie van VWS gaven echter in het voorjaar van 2004 te kennen dat met de veranderende kaders het uitbrengen van behandelprotocollen niet meer tot de kerntaken van CVZ werd gerekend. Dergelijke protocollen dienden nu door het veld zelf te worden ontwikkeld.

In die zin is deze richtlijn een antwoord hierop: het veld van alle bij diabetes betrokken partijen, samenwerkend in de NDF, heeft dit protocol als raamwerk ondersteund. Daarbij wordt voldaan aan een herhaaldelijk verzoek vanuit het diabetesveld om behandelaars en patiënten aan te geven welke plaats de nieuwe middelen volgens de huidige inzichten innemen bij de behandeling van type 2 diabetes. Het gaat daarbij om middelen die sinds de NHG-Standaard van 1999 op de markt zijn gekomen.

In het belang van goede diabeteszorg heeft de NDF besloten deze richtlijn uit te brengen. De ernst van diabetes, de toename ervan en het bestaan van goede behandelingsmogelijkheden vereist een brede verspreiding, inclusief kennis over de medicamenteuze behandeling.

Uitgangspunten van deze richtlijn zijn:

1. Het betreft de behandeling van type 2 diabetes.
2. Voor de subgroep van mensen met een monogenetische vorm van diabetes (waaronder de MODY) geldt deze richtlijn niet. Specifieke ontwikkelingen in de behandeling hierbij ten aanzien van bijvoorbeeld sulfonylureumgevoeligheid maakt een aparte evaluatie noodzakelijk.
3. Deze richtlijn is niet toepasbaar op kinderen en tieners met type 2 diabetes;
4. De NDF heeft (mede op verzoek en met subsidie van het Ministerie van VWS) een **Zorgstandaard** opgesteld waarin de inhoud, werkwijze en kwaliteit van diabeteszorg is vastgelegd (1). Deze NDF-Zorgstandaard is voor de NDF uitgangspunt bij de behandeling, ook bij de medicamenteuze behandeling, tezamen met de NDF-Richtlijnen en -Adviezen voor goede diabeteszorg (2). Succesvol beleid rond de medicamenteuze behandeling staat of valt met deze algehele principes van diabeteszorg (NDF-Zorgstandaard en -Richtlijnen). Individuele aspecten kunnen afwijking van een richtlijn rechtvaardigen.
5. De federatie signaleert dat bij farmacotherapeutisch overleg in het land soms met een andere blik wordt gekeken naar de farmacologische behandeling van diabetes type 2, zoals in het Farmacotherapeutisch Kompas (CVZ) en lokale overlegsituaties en compendia. Gewezen wordt op het richtlijn karakter van dit stuk en de mogelijkheid hierbij andere keuzes te moeten of te kunnen maken in het belang van de individuele patiënt.
6. De richtlijn is gebaseerd op wetenschappelijk onderzoek, meestal eerste, tweede en derde fase-onderzoek. De effectiviteit van een middel wordt echter bepaald door haar ontwerp en pathofysiologisch profiel (tekentafel), de effectiviteit in trials (proefvaarten), en vooral het succes in het dagelijks gebruik ('echte leven'). Bij een ziekte met de omvang en impact van diabetes is daarom op goede basis gefundeerd postautorisatie-onderzoek dringend gewenst. Zelfs de belangrijkste lange termijn studies over diabetes type 2 (zoals de UKPDS)

geven slechts een beperkt beeld van de snel ontwikkelende en veranderende diabetespopulatie anno 2004. Farmacologische trials worden in ‘representatieve’ populaties verricht. De meeste kennis is daarom uit een ‘middengroep’ verkregen; specifieke kennis over de behandeling van type 2 bij jongeren en oude (>80 jaar) patiënten ontbreekt. De omvang van het probleem diabetes - met zowel een toename door vergrijzing als door verjonging - vereist om deze reden extra aandacht (*post-authorization studies*), omdat de meeste middelen nooit in studies voor hoogbejaarden of kinderen en jongeren zijn getest.

7. Deze richtlijn beperkt zich tot de inzet van de orale bloedglucoseverlagende middelen bij de behandeling van diabetes mellitus type 2 met als kern een stappenplan voor de medicamenteuze therapie. Wij benadrukken dat de medicamenteuze behandeling van hyperglykemie slechts een onderdeel is van de totale diabeteszorg (1, 2). Bij het opstellen van deze richtlijn zijn de beoordelingen van deze middelen door de CVZ-werkgroep en de NHG-standaard (eerste herziening, 1999) meegenomen. In de opzet van de richtlijn zijn relevante publicaties verwerkt.
8. Behandeling van diabetes mellitus type 2 met orale bloedglucoseverlagende middelen wordt bij diagnose type 2 diabetes gestart nadat is gewezen op het belang van gezonde voeding, het stimuleren van lichaamsbeweging en het wijzen op een eventuele noodzakelijke vermindering van het lichaamsgewicht. Zo wordt geprobeerd de behandeling uit te stellen c.q. te voorkomen door middel van een gezondere leefwijze. In de NHG-standaard wordt daarvoor een periode van drie maanden geadviseerd waarin gewichtsverlies en extra beweging wordt nagestreefd. Bij co-morbiditeit of symptomatologie en ziekteverzuim die een dergelijke periode niet toelaat, dient uiteraard sneller te worden gestart met medicamenteuze therapie (zie Zorgstandaard (1)). Het belang van gewichtsverlies en beweging is echter groot en kan medicamenteuze behandeling voorkomen, uitstellen of vereenvoudigen.

Voor de overige streefdoelen en behandelingsstrategieën bij de zorg voor mensen met diabetes mellitus wordt verwezen naar de NDF Zorgstandaard (1) en de ‘Richtlijnen en adviezen voor goede diabeteszorg’(editie 2000), een uitgave van de Nederlandse Diabetes Federatie, deels in samenwerking met het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg, CBO (2).

De richtlijn wordt jaarlijks geëvalueerd en aangepast op basis van nieuwe inzichten en publicaties en blijft een richtlijn voor de dagelijkse praktijk. De ontwikkeling van een nieuwe NHG-standaard diabetes wordt hierbij als voorlopig einddoel gebruikt, er van uitgaand dat de NHG-standaard in samenhang met de NDF-Zorgstandaard en NDF/CBO/NIV-Richtlijnen wordt ontwikkeld.

2. ACHTERGRONDEN VAN DIABETES MELLITUS TYPE 2

2.1 Epidemiologie

Bij het bepalen van het aantal diabetespatiënten is uitgegaan van de cijfers van het RIVM op het Nationale Kompas Volksgezondheid (3), die zijn gebaseerd op wetenschappelijk onderzoek. In 2000 waren er 480.000 mensen met gediagnosticeerde diabetes mellitus.

Het aandeel van diabetes mellitus type 2 bedraagt ongeveer 85%. De prevalentie van diabetes mellitus type 2 is gelijk voor mannen en vrouwen. De prevalentie stijgt sterk met de leeftijd: per leeftijdsjaar neemt de prevalentie relatief toe met 7% voor mannen en bijna 8% voor vrouwen.

Meerdere factoren zijn verantwoordelijk voor de sterke toename van nieuwe patiënten met diabetes mellitus type 2. Enerzijds neemt door de toenemende vergrijzing in Nederland de diabetes prevalentie met gemiddeld 36% tussen 2000 en 2020 toe (19%-41% als 95% betrouwbaarheidsinterval) (3). Andere factoren voor het toenemen van de incidentie en prevalentie van diabetes mellitus type 1 en 2 vormen de stijging in het vóórkomen van overgewicht en lichamelijke inactiviteit, ook bij jongeren. Daarnaast speelt de intensievere opsporing van diabetes mellitus een rol.

2.2 Pathofysiologie

Bij het ontstaan van diabetes mellitus type 2 spelen zowel genetische als omgevingsfactoren, zoals overgewicht en lichamelijke inactiviteit, een rol. Erfelijke factoren zijn essentieel om het ziekteproces op gang te krijgen, maar in de pathogenese staan twee door omgevingsfactoren gestuurde mechanismen centraal: een 1) toegenomen insulineresistentie in lever-, spier- en vetweefsel en een zekere mate van 2) dysfunctie van de β -cellen van de eilandjes van Langerhans, waardoor de insulinesecretie onvoldoende is (4, 5). Bij de ontwikkeling van de insulineresistentie speelt het lichaamsgewicht en het gebrek aan beweging een belangrijke rol. Bij adipeuze patiënten kan vaak door gewichtsvermindering en beweging de gestoorde glucosetolerantie (deels) worden hersteld, met name in de vroege fase van de ziekte. Insulineresistentie gaat vaak samen met hypertensie, overgewicht, hypertriglyceridemie en een verlaagde HDL-cholesterolspiegel in een groep van metabole afwijkingen wordt ook wel met ‘het metabole syndroom’, ‘syndroom X’ of ‘insulineresistentiesyndroom’ genoemd. De vetcel speelt hierin een steeds duidelijker en belangrijke centrale rol (6).

Naast de polygenetische type 2 diabetes bestaan monogenetische vormen, zoals de Maturity Onset Diabetes in the Young (MODY) die de klinische karakteristieken van type 2 diabetes hebben maar zich onderscheiden door een vroege diagnose (meestal < 25e jaar) en een sterke familiale belasting (elke generatie). Deze richtlijn geldt niet voor dergelijke vormen.

2.3 Langetermijn complicaties

Bij mensen met diabetes mellitus type 2 zijn dikwijls meerdere risicofactoren voor hart- en vaatziekten aanwezig. Dit verklaart waarom de incidentie van macrovasculaire complicaties zoals cardiovasculaire ziekte en sterfte hoger ligt dan bij de gemiddelde bevolking (twee- tot viermaal hoger bij mannen en vier- tot zesmaal hoger bij vrouwen). Daarnaast treden bij type 2 diabetes mellitus microvasculaire langetermijn complicaties (nefropathie, retinopathie) op.

Er bestaat een relatie tussen de ernst van de hyperglykemie en het ontstaan van micro- en macrovasculaire complicaties. De resultaten van de ‘United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)’ lieten zien dat optimale bloedglucoseregulatie met orale bloedglucoseverlagende middelen (de sulfonylureumderivaten glibenclamide, chlorpropamide en metformine) of insu-

line leidt tot een daling van het aantal microvasculaire complicaties (7). Dit geldt in mindere mate voor het aantal macrovasculaire complicaties. Met name in een subgroep patiënten met diabetes mellitus type 2 en overgewicht die werd behandeld met metformine trad een daling van laatstgenoemde complicaties op. Bij patiënten met diabetes en andere risicofactoren van hart- en vaatziekten (hypertensie, vetstofwisselingsstoornissen, roken) wordt dan ook sterk aangedrongen op een gecombineerde aanpak van de andere risicofactoren, naast een scherpe glykemische instelling. De voorliggende richtlijn beperkt zich tot de bloedglucoseregulatie met orale bloedglucoseverlagende middelen. Nieuwe gegevens uit de UKPDS laten zien dat het belang van glucoseregulatie groter is dan aanvankelijk werd verondersteld en dat zowel bloeddruk-reductie als glucosebehandeling kosteneffectief is (8, 9). Daarnaast is de verschuiving naar een steeds lagere diagnoseleeftijd van belang door de langere duur van de ziekte. Het belang van glucoseregulatie wordt daardoor steeds groter in verband met de complicaties. Regelmatige herziening van deze richtlijn is van belang omdat de meeste studies bij mensen >60 jaar zijn verricht en momenteel een sterke stijging van diabetes bij de leeftijdsgroep 40-60 jaar plaatsvindt. Bovendien is de groep patiënten >80 jaar toegenomen en bestaan er ook over deze groep geen gegevens.

2.4 Streefwaarden bloedglucoseregeling

Er blijkt een relatie te bestaan tussen de hoogte van het HbA1c-gehalte (geglyceerd/geglycosyleerd hemoglobinegehalte) en het optreden van micro- en macrovasculaire complicaties (10). Zowel in epidemiologische - als interventiestudies is gebleken dat daling van het HbA1c-gehalte gedurende langere tijd leidt tot een vermindering van het aantal microvasculaire en in mindere mate van het aantal macrovasculaire complicaties.

In het UKPDS-onderzoek werd met een intensieve behandeling met orale bloedglucoseverlagende middelen (sulfonylureumderivaten, metformine) of insuline een gemiddeld absoluut verschil van het HbA1c-gehalte van 0,9% na tien jaar bereikt ten opzichte van conventionele behandeling (7% vs 7,9%; $p < 0,0001$). Dit ging gepaard met een significante daling van het relatieve risico van microvasculaire complicaties met 25%; het absolute risico daalde van 11,4 naar 8,6 per 1000 patiënten per jaar. De effecten op het optreden van macrovasculaire complicaties van intensieve behandeling ten opzichte van conventionele behandeling waren geringer. Het aantal fatale en niet-fatale hartinfarcten, inclusief plotselinge sterfte daalde van 17,4 naar 14,7 per 1000 patiënten per jaar ($p = 0,052$), terwijl er geen significant verschil was in optreden van CVA (5,9 vs 5,3 per 1000 patiënten per jaar), diabetes gerelateerde sterfte (10,4 vs 11,5) of totale sterfte (17,9 versus 18,9) (7).

De instelling van de patiënt en bijstelling van de medicatie vindt plaats op basis van gemeten bloedglucosespiegels. In Nederland wordt de glykemische controle vooral beoordeeld aan de hand van het nuchtere bloedglucose en het HbA1c gehalte. Het HbA1c-gehalte is vooral informatief over de metabole instelling gedurende de voorafgaande zes à tien weken (11). Kortdurende pieken van de bloedglucosespiegels worden slechts in geringe mate weerspiegeld in het HbA1c-gehalte.

De streefwaarden voor het bloedglucosegehalte zijn: < 7 mmol/l nuchter en < 9 mmol/l na (koolhydraten)belasting. De streefwaarde voor het HbA1c-gehalte is $< 7\%$. Van belang is om de beperkingen van HbA1c te kennen (12, 13).

2.5 Postprandiale glucosespiegels

Verschillende epidemiologische studies, waaronder de Diabetes Intervention Study en de DECODE studie, geven aan dat een verhoogde bloedglucosespiegel na belasting of na een maaltijd een betere risico-indicator is voor het ontstaan van hart- en vaatziekte dan de nuchtere bloedglucosespiegel (14-16). Via diverse mechanismen beïnvloeden postprandiale glucosepieken de endotheel- en vaatwandfunctie. Het is daarbij niet duidelijk of excessieve postprandiale glucosepieken een belangrijke invloed hebben op de ontwikkeling van micro- of macrovasculaire complicaties, volledig onafhankelijk van de HbA1c-waarde (11, 17, 18). Prospectieve gerandomiseerde onderzoeken naar het beïnvloeden van postprandiale glucosepieken zijn dringend gewenst. Bij minder goed gereguleerde patiënten lijkt de relatieve bijdrage van de nuchtere glucosewaarde (en de samenhangende voorafgaande nacht) groter te zijn dan die van postprandiale pieken. Bij goed gereguleerde patiënten lijken deze laatste meer effect te hebben (19).

Het is nog niet bekend in hoeverre de effecten van de kortwerkende orale bloedglucoseverlagende middelen op de postprandiale glucosespiegels verschillen, aangezien vergelijkende studies ten aanzien van dit aspect ontbreken. Overigens heeft de hoeveelheid en samenstelling van de maaltijd invloed op de hoogte van de postprandiale glucosepieken (20-22).

Bij patiënten met een verhoogde HbA1c-waarde, gepaard gaande met relatief normale nuchtere of preprandiale glucosewaarden, kan sprake zijn van postprandiale glucosepieken. In dat geval kan het zinvol zijn de postprandiale glucosewaarden te vervolgen en een therapie in te stellen om specifiek de postprandiale glucosepieken te verlagen.

Op dit moment is er geen overtuigend bewijs om in het algemeen bij de beoordeling van de metabole regulatie bij de behandeling van patiënten met diabetes mellitus type 2 zich te richten op de postprandiale bloedglucosewaarden (23). Nieuwe studies wijzen naast de postprandiale effecten (24) en de invloed van orale middelen (25) ook op de rol van 'gut-hormones' (26, 27) hormonen die in de darm gemaakt worden en het glucosemetabolisme beïnvloeden.

3. FARMACOTHERAPIE

3.a Effecten orale bloedglucoseverlagende middelen

3.a.1 Inleiding

De huidige orale bloedglucoseverlagende middelen bij de behandeling van diabetes mellitus type 2 zijn:

- Sulfonylureumderivaten: glibenclamide, gliclazide, glimepiride, glipizide, tolbutamide
- Meglitiniden of kortwerkende insulinesecretagogen: nateglinide, repaglinide
- Biguanide: metformine
- Thiazolidinedionen: pioglitazon, rosiglitazon
- α -glucosidaseremmer: acarbose

3.a.2 Therapeutische waarde

Voor een overzicht van bovengenoemde middelen ten aanzien van werkingsmechanisme, werkzaamheid/effectiviteit, bijwerkingen, contra-indicaties en interacties, wordt verwezen naar de bijsluiters en de officiële registratieteksten zoals vermeld door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG: <http://www.cbg-meb.nl>) European Medicines Agency (EMA: www.emea.eu.int) en Farmacotherapeutisch Kompas (www.fk.cvz.nl).

3.a.3 HbA1c-gehalte en nuchtere bloedglucosewaarde

Vaak wordt als belangrijkste effectmaat in *klinisch onderzoek* voor de bloedglucoseverlagende middelen het HbA1c-gehalte en de nuchtere bloedglucosewaarde gehanteerd. Hieronder wordt kort ingegaan op enkele andere effecten van de orale bloedglucoseverlagende middelen. Het HbA1c wordt als standaard voor glucoseregulatie gezien, maar kent een aantal beperkingen zoals omschreven in enkele artikelen (12, 13).

3.a.4 Glucosetoxiciteit

Langdurige verhoging van de bloedglucosespiegels leidt tot toxiciteit van glucose, waarbij een verslechtering van de insulinesecretie en een vermindering van de perifere insulinegevoeligheid optreedt. De bloedglucoseverlagende middelen zullen door verbetering van de metabole regulatie de glucosetoxiciteit na één tot enkele dagen verminderen, waardoor indirect een toename van de insulinesecretie en –gevoeligheid optreedt. Met dit effect dient bij de interpretatie van de onderzoeken met de diverse middelen rekening te worden gehouden.

3.a.5 Plasma-insulineconcentratie

Afhankelijk van het werkingsmechanisme van de orale bloedglucoseverlagende middelen kan de plasma-insulineconcentratie stijgen. Dit is het geval bij de sulfonylureumderivaten en metigliniden. De concentratie kan ook juist dalen, zoals bij het gebruik van acarbose, metformine en de thiazolidinedionen. In epidemiologisch onderzoek is een verband gevonden tussen de hoogte van de insulineconcentratie en de cardiovasculaire sterfte, een causaal verband is echter niet bewezen (28). Ook proefdiermodellen ondersteunen dit. Het is momenteel nog onvoldoende onderbouwd om bij de behandeling van diabetes mellitus type 2 te streven naar een verlaging van de plasma-insulineconcentratie. Pathofysiologisch lijkt het evenwel aannemelijk dat een behandeling waarbij de insulinesecretie minder sterk en lang wordt gestimuleerd of zelfs afneemt, gunstig is.

3.a.6 Hypoglykemie

Een scherpere glykemische instelling leidt tot een groter risico op hypoglykemie. Daarnaast blijken hypoglykemieën vooral voor te komen bij oudere patiënten en is het beloop vaak ernstiger

bij een verminderde nierfunctie, verminderde voedselinname en als gevolg van interacties met andere middelen. In het kader van het UKPDS-onderzoek zijn 3867 nieuwe patiënten met diabetes mellitus type 2 gerandomiseerd in vier groepen: conventionele behandeling (m.n. dieet), metformine, sulfonyleumderivaten (glibenclamide, chlorpropamide) of insuline (29). Het percentage ernstige hypoglykemische episodes per jaar bedroeg 0,7% tijdens conventionele behandeling, 1,4% met glibenclamide en 1,8% met insuline. Bij de patiënten met intensieve behandeling was het aantal episodes significant hoger dan in de conventioneel behandelde groep ($p < 0.0001$).

Van gliclazide is een 'modified release' (MR) preparaat beschikbaar waarvan een grote studie een lagere incidentie van hypoglykemieën aantoonde en een betere glykemische controle (30).

Ten aanzien van hypoglykemie wordt gewezen op het zeer grote belang van educatie en, zo nodig, herhalingen daarvan bij veranderende behandeling en/of problemen (zie 4d).

3.a.7 Overige metabole effecten

In diverse onderzoeken wordt een verbetering van het lipidenprofiel of een gunstig effect op de vaat- en trombocytenfunctie geclaimd bij gebruik van bloedglucoseverlagende middelen zoals de thiazolidinedionen. Deze effecten kunnen een indirect gevolg zijn van de metabole regulatie. Zo is bekend dat een sterke verbetering van de gemiddelde bloedglucoseconcentratie bij diabetes mellitus type 2 na enkele weken gepaard gaat met een geringe verbetering van het lipidenprofiel. Bij thiazolidinedionen is dit effect naast pathofysiologisch, ook klinisch te onderbouwen met een verbeterd lipidenprofiel (31-33). Er zijn studies in gang die een gunstig effect op mortaliteit en morbiditeit verder kunnen aantonen.

3.a.8 Effect op gewicht

De diverse orale bloedglucoseverlagende middelen kunnen het gewicht van de diabetespatiënt beïnvloeden. Het gebruik van sulfonyleumderivaten blijkt gepaard te gaan met gewichtstoename van twee-vijf kg. Dit wordt onder meer toegeschreven aan de stijging van de gemiddelde insulineconcentratie. Ook een effect door hypoglykemiecompensatie is beschreven. Bij gebruik van de meglitiniden lijkt de gewichtstoename minder uitgesproken dan met de sulfonyleumderivaten (34). Het gebruik van metformine leidt niet tot gewichtstoename, soms tot gewichtsafname. Dit berust deels op een eetlustremmend effect en metformine werkt niet in op de insulinesecretie.

Bij gebruik van de thiazolidinedionen treedt veelal een gewichtstoename op. Dit kan worden toegeschreven aan de water- en zoutretentie, alsmede aan de toegenomen vetdeposities door de toename van de subcutane adipocytendifferentiatie (35). Er wordt verondersteld dat de gunstigere verhouding van het subcutaan vet ten opzichte van het visceraal vet in belangrijke mate bijdraagt aan de verbeterde insulinegevoeligheid, vooral met betrekking tot de perifere glucoseopname.

3.b Behandeling bij nierfunctiestoornissen

Op de langere termijn kan bij patiënten met diabetes schade aan de nier ontstaan. Op den duur zal hierbij een daling van de nierfunctie optreden. Het is niet bekend hoeveel type 2 diabetespatiënten manifeste diabetische nefropathie krijgen. De schattingen lopen uiteen van 25 tot 50% voor personen van resp. Europese en Afrikaanse/Indiase afkomst. Uiteindelijk ontwikkelt 3-8% van de personen met type 2 diabetes terminale nierinsufficiëntie.

Nierfunctiestoornissen kunnen een grote invloed hebben op de excretie van geneesmiddelen die in belangrijke mate door de nier worden uitgescheiden. Een verminderde glomerulaire filtratie, en daarmee een verminderde renale klaring kan tot hoge bloedspiegels en door verhoogde halfwaardetijden tot cumulatie leiden, als de dosering van het geneesmiddel niet aan de mate van de nierinsufficiëntie wordt aangepast. De mate van cumulatie en - daarmee de ernst van de optredende intoxicatie - hangt af van de ernst van de nierfunctiestoornis. Bij gebruik van orale bloedglucoseverlagende middelen kan nierinsufficiëntie bijdragen aan het optreden van hypo-

glykemie. Sommige orale bloedglucoseverlagende middelen worden (deels) uitgescheiden door de nieren, zoals de sulfonylureumderivaten. Tevens kunnen werkzame metabolieten die door de nieren worden uitgescheiden (zoals bij glibenclamide) bijdragen aan het verhoogde risico op en langduriger beloop van hypoglykemie bij nierfunctiestoornissen. Daarnaast kan de vermindering van de omzetting van insuline in de nier bijdragen aan dit risico door de verlengde halfwaardetijd.

Repaglinide is het enige orale middel waarvan het gebruik goed is onderzocht bij de behandeling van diabetespatiënten met een matige tot ernstige nierfunctiestoornis (36-38). Wel is zorgvuldige titratie vereist om hypoglykemische bijwerking te voorkomen. Verdere informatie over de toepassing van de diverse orale bloedglucoseverlagende middelen bij nierfunctiestoornissen is te vinden bij de beschrijving van de orale bloedglucoseverlagende middelen (zie addendum).

Bij de behandeling van diabetes mellitus type 2 wordt aanbevolen de nierfunctie ten minste eenmaal per jaar te controleren (2). Hierbij dient het serumcreatinine-gehalte en in geval van een verhoogde waarde tevens de creatinineklaring te worden bepaald. Indien de creatinineklaring < 60 ml/min. is voorzichtigheid geboden bij de behandeling met orale bloedglucoseverlagende middelen, die door de nieren worden uitgescheiden, en dient de dosering zo nodig te worden verlaagd. Bij een klaring < 30 ml/min. wordt in het algemeen behandeling met insuline overwogen.

4. RICHTLIJN VOOR DE MEDICAMENTEUZE GLUCOSEVERLAGENDE BEHANDELING VAN DIABETES MELLITUS TYPE 2

4.a Doel

Doel van het opstellen van deze richtlijn voor de behandeling van diabetes mellitus type 2 is het bevorderen van de juiste inzet van de huidige en nieuwe orale bloedglucoseverlagende middelen. De richtlijn biedt een raamwerk waarbinnen ook de plaatsbepaling van nieuwe orale bloedglucoseverlagende middelen inzichtelijk wordt. Tevens dient de richtlijn om de mogelijkheid te bieden om nieuwe gegevens te vergaren over het gebruik van orale bloedglucoseverlagende middelen in de dagelijkse praktijk.

4.b Inhoud

Bij de behandeling van diabetes mellitus type 2 wordt de laatste jaren de nadruk gelegd op de preventie van chronische complicaties. Dat gebeurt door een gecombineerde aanpak van de risicofactoren die een rol spelen bij het optreden van deze complicaties. Naast een scherpe glykemische instelling vormen het opsporen en behandelen van andere risicofactoren, zoals roken, hypertensie en vetstofwisselingsstoornissen, belangrijke pijlers om het verhoogde risico van hart- en vaatziekten bij diabetespatiënten terug te dringen. Deze richtlijn beperkt zich tot de inzet van orale bloedglucoseverlagende middelen bij de behandeling van diabetes mellitus type 2. Hierbij vormen de huidige herziene NHG-standaard over diabetes mellitus type 2 (39, 40) en de NDF-richtlijnen (2) de basis.

Voor de verdere streefdoelen en behandelingsstrategieën bij diabeteszorg wordt verwezen naar de 'Richtlijnen en adviezen voor goede diabeteszorg' (2).

Voor verdere informatie over de werking en bijwerkingen van de genoemde middelen wordt verwezen naar het addendum, de bijsluitertekst, Farmacotherapeutisch Kompas (www.fk.cvz.nl) en het overzicht van Y. Groeneveld gegeven in het Pharmaceutisch Weekblad (41).

4.c Behandelrichtlijn (zie ook (41) en addendum

4.c.1 Behandelrichtlijn obese patiënten (zie ook flowschema)

Obese patiënten: Quetelet-index > 27

Stap 1 Conform de NHG-standaard (39) wordt in het algemeen eerst geprobeerd met een voedingsadvies – met name gericht op reductie van het lichaamsgewicht – en het stimuleren van lichamelijke activiteit de streefwaarden voor de bloedglucoseregulatie te bereiken.

Soms is het nodig binnen de periode van drie maanden al orale bloedglucoseverlagende middelen toe te passen (1).

Stap 2 Als het voedingsadvies en het streven naar meer lichamelijke activiteit na maximaal drie maanden geen adequate regulatie van het bloedglucosegehalte hebben opgeleverd, komt behandeling met orale bloedglucoseverlagende middelen in aanmerking:

Metformine

- Bij overgewicht vormt metformine eerste keus, omdat hier geen gewichtstoename bij optreedt. Bij metformine is aangetoond dat het de microvasculaire complicaties verlaagt, terwijl bij obese patiënten tevens een vermindering van macrovasculaire complicaties optreedt.

Andere middelen

- Bij contra-indicaties of intolerantie voor metformine komen sulfonylureumderivaten, meglitiniden (42-45) of thiazolidinedionen in aanmerking. De thiazolidinedionen zijn eveneens geregistreerd voor gebruik als monotherapie.

Stap 3 Bij onvoldoende resultaat van orale monotherapie komt toevoeging van een tweede middel in aanmerking:

Sulfonylureum-derivaten OF Thiazolidinedionen OF meglitiniden

Toevoeging van een sulfonylureumderivaat heeft tot voor kort de voorkeur gehad waarbij de te verwachten HbA1c-daling gelijk was aan de som van de afzonderlijke effecten. Toch bleek uit de UKPDS dat bij de groep patiënten die de combinatie sulfonylureumpreparaat – metformine gebruikten meer cardiovasculaire complicaties voorkwamen dan in de groep op Sulfonylureum - monotherapie.

Voor de sulfonylurea chlorpropamide en glibenclamide is in de UKPDS aangetoond dat zij het risico van microvasculaire complicaties verminderen. Door hun lange werking verhogen zij helaas de kans op (ernstige) hypoglykemie.

Van tolbutamide, gliclazide, glipizide en glimepiride is in beperkte mate een effect op complicaties aangetoond, maar vooralsnog wordt uitgegaan van een groepseffect. In één studie, de University Group Diabetes Program (UGDP), bleek in de met tolbutamide behandelde groep zelfs een toegenomen incidentie van hart- en vaatziekten (46).

Repaglinide is even werkzaam als een SU-derivaat, indien toegevoegd aan een behandeling met metformine. Zoals eerder weergegeven kan repaglinide bij een onregelmatig eet- en leefpatroon een voordeel hebben (34). Zie opmerkingen t.a.v. voordeel bij patiënten met nierinsufficiëntie.

De thiazolidinedionen zijn op basis van directe vergelijking even goed werkzaam of beter dan de SU-derivaten/meglitiniden, indien toegevoegd aan een behandeling met metformine (47, 48) (49).

De thiazolidinedionen zijn tevens geregistreerd voor gebruik als monotherapie en hebben daarbij een vergelijkbare en mogelijk betere hypoglykemische werking dan sulfonylureumpreparaten (33, 50). De middelen kennen in patiëntenjaren inmiddels een grootschalig gebruik. TZD's hebben naast een glykemisch effect ook niet-glykemische effecten zoals op lipiden, lipoproteïnen, bloeddruk en andere cardiovasculaire effecten die een voordeel kunnen zijn (33, 51) (50)(52, 53).

Het insulinesparend effect van de thiazolidinedionen lijkt een voordeel te kunnen zijn (54-57), maar meer *evidence* hierover is nodig. Bij de evaluatie van de behandeling dient te worden gerealiseerd dat de maximale werking van de thiazolidinedionen pas na zes à acht weken wordt bereikt. Hartfalen is een contra-indicatie. Tijdens het eerste jaar van gebruik is controle van de leverfunctie noodzakelijk, zoals vermeld in de bijsluitertekst. Deze controles zijn op basis van de

lange termijnstudies in intensiteit verminderd en tonen veiligheidsdata over de laatste jaren een acceptabel en stabiel patroon van bijwerkingen. Langetermijngegevens (>5 jaar) zijn, gezien de kortere periode van gebruik uiteraard nog niet beschikbaar.

Acarbose:

De waarde van acarbose is beperkt, gezien de geringe werkzaamheid en de bijwerkingen zoals flatulentie en diarree. Gegevens over de invloed op de langetermijn complicaties ontbreken met acarbose.

Stap 4 Indien het ondanks maximale inzet (58,59) niet lukt met orale medicatie de bloedglucosewaarden te reguleren, komt behandeling met insuline in aanmerking: hetzij monotherapie, hetzij in combinatie met orale middelen. Inmiddels wordt deze therapie succesvol toegepast, ook in de eerste lijn (60).

In de Verenigde Staten zijn de thiazolidinedionen ook voor combinatietherapie met insuline toegelaten. Deze combinatie wordt, evenals het gebruik van drie orale bloedglucoseverlagende middelen met een verschillend werkingsmechanisme gebruikt voor een additionele verlaging van het HbA1c. In het algemeen wordt combinatie van meer dan twee orale middelen vooralsnog niet aangeraden omdat er nog onvoldoende ervaring mee is. Bovendien kan het falen van duotherapie uiting zijn van onvoldoende insulineproductie. Insulineproductie is een voorwaarde voor de werking van zowel sulfonyleurempreparaten als van thiazolidinedionen.

4.c.2 Behandelrichtlijn niet-obese patiënten

Niet-obese patiënten: Quetelet-index ≤ 27
(zie tevens flow-schema)

Stap 1 In het algemeen wordt eerst geprobeerd met een voedingsadvies en het stimuleren van lichamelijke activiteit de streefwaarden voor de bloedglucoseregulatie te bereiken. Soms kan het nodig zijn binnen de periode van drie maanden al orale bloedglucoseverlagende middelen toe te passen.

Stap 2 Als met het voedingsadvies en het streven naar meer lichamelijke activiteit na maximaal drie maanden geen adequate regulatie van het bloedglucosegehalte wordt bereikt, komt behandeling met orale bloedglucoseverlagende middelen in aanmerking.

Sulfonyleureum-derivaten

Bij orale medicatie gaat de voorkeur nog uit naar een behandeling met sulfonyleureumderivaten. De kortwerkende preparaten (tolbutamide, gliclazide) vormen een eerste keus omdat hiermee de kans op het ontstaan en de duur van hypoglykemie kleiner is dan bij gebruik van langwerkende preparaten. Glibenclamide is minder geschikt vanwege het verhoogde risico van hypoglykemieën. Indien onvoldoende metabole regulatie wordt verkregen, heeft het over het algemeen weinig zin een ander sulfonyleureumderivaat te proberen, aangezien alle middelen op gewichtsbasis even sterk werkzaam zijn. Wel kan twijfel over de therapietrouw reden zijn om een ander preparaat toe te passen. Hiertoe kunnen speciale middelen met gereguleerde afgifte worden gebruikt. Van gliclazide is een 'modified release' (MR) preparaat beschikbaar waarvan een

grote studie een lagere incidentie van hypoglykemieën aantoonde en een betere glykemische controle (30). Hoewel alleen voor de sulfonylureumderivaten glibenclamide en chlorpropamide een vermindering van langetermijn complicaties is aangetoond in de UKPDS kan vooralsnog worden uitgegaan van een groepseffect.

Meglitiniden

Repaglinide heeft vergelijkbare werking als andere sulfonylureumderivaten (42, 43, 45) en kan worden toegepast bij mensen met een flexibel leven bij wie het regelmatig gebruiken van een maaltijd, bij voorbeeld door de aard van de werkzaamheden, een probleem vormt. Door de kortdurende werking kan repaglinide gerelateerd aan de hoofdmaaltijden worden ingenomen. De aan de maaltijd gerelateerde inname kan het risico van hypoglykemie verminderen bij een flexibel levenspatroon. Óf repaglinide zich echter op dit punt van kortwerkende SU-derivaten onderscheidt, is nog onduidelijk. Het effect van repaglinide op het HbA1c-gehalte lijkt vergelijkbaar met dat van een sulfonylureum derivaat.

Metformine

Metformine is als monotherapie met name geïndiceerd bij obese patiënten, omdat het gebruik weinig tot geen gewichtstoename veroorzaakt. Hoewel de vermindering van cardiovasculaire gebeurtenissen alleen in patiënten met overgewicht is aangetoond, is het effect op de bloedglucosespiegels bij niet-obese patiënten vergelijkbaar.

Stap 3 Bij onvoldoende resultaat van orale monotherapie komt toevoeging van een tweede middel in aanmerking.

Metformine OF Thiazolidinedionen OF meglitiniden

Met metformine kan een additionele verlaging van het HbA1c-gehalte worden verkregen, vergelijkbaar met het resultaat dat wordt bereikt bij gebruik als monotherapie. In de UKPDS werd vroege toevoeging van metformine aan een behandeling met een SU-derivaat in verband gebracht met een toegenomen diabetes gerelateerde sterfte in vergelijking met voortzetting van alleen SU-derivaten. Echter, bij een epidemiologische beoordeling van de genoemde combinatie bij een veel grotere groep patiënten (n=4416) werd geen verhoogde kans op met diabetes verbandhoudend overlijden gevonden bij patiënten behandeld met de combinatie SU-derivaten en metformine.

De thiazolidinedionen zijn op basis van directe vergelijking even werkzaam of beter dan de SU-derivaten / meglitiniden, indien toegevoegd aan een behandeling met metformine (47, 48) (49). De thiazolidinedionen zijn tevens geregistreerd voor gebruik als monotherapie en hebben daarbij een vergelijkbare en mogelijk betere hypoglykemische werking dan sulfonylureumpreparaten (33, 50). De middelen kennen in patiëntenjaren inmiddels een grootschalig gebruik. TZD's hebben naast een glykemisch effect ook niet-glykemische effecten zoals op lipiden, lipoproteïnen, bloeddruk en andere cardiovasculaire effecten die een voordeel kunnen zijn (33, 51) (50)(52, 53).

Het insulinesparend effect van de thiazolidinedionen lijkt een voordeel te kunnen zijn (54-57), maar meer *evidence* hierover is nodig. Bij de evaluatie van de behandeling dient te worden gerealiseerd dat de maximale werking van de thiazolidinedionen pas na 6-8 weken wordt bereikt. Hartfalen is een contra-indicatie. Tijdens het eerste jaar van gebruik is controle van de leverfunctie noodzakelijk, zoals vermeld in de bijsluitertekst. Deze controles zijn op basis van de langetermijnstudies in intensiteit verminderd en tonen veiligheidsdata over de laatste jaren een acceptabel en stabiel patroon van bijwerkingen. Langetermijngegevens (>5 jaar) zijn, gezien de kortere periode van gebruik uiteraard nog niet beschikbaar.

Acarbose

De waarde van acarbose is beperkt gezien de geringe werkzaamheid en de bijwerkingen zoals flatulentie en diarree. Gegevens over de invloed op de langetermijn complicaties ontbreken met acarbose.

Stap 4 Indien het niet lukt met orale medicatie de bloedglucosewaarden te reguleren, komt behandeling met insuline in aanmerking: het zij monotherapie, hetzij in combinatie met orale middelen.

Men dient zich te realiseren dat type 2 diabetes patiënten met een normaal gewicht meer insulinedeficiënt dan insulineresistent zijn. Zij zullen dus sneller vanwege onvoldoende regulatie of onvoldoende respons op orale medicatie in aanmerking komen voor behandeling met insuline. Hiervoor zijn meerdere combinaties of schema's mogelijk.

In de Verenigde Staten zijn de thiazolidinedionen ook voor combinatietherapie met insuline toegelaten. Deze combinatie wordt, evenals gebruik van drie orale bloedglucoseverlagende middelen met een verschillend werkingsmechanisme gebruikt voor een additionele verlaging van het HbA1c. Wegens onvoldoende ervaring wordt combinatie van meer dan twee orale middelen vooralsnog in het algemeen niet aangeraden. Bovendien kan het falen van duotherapie uiting zijn van onvoldoende insulineproductie, een voorwaarde voor een effecten van zowel sulfonylureumpreparaten als van thiazolidinedionen.

4.d Voorlichting aan patiënten over glucoseverlagende medicatie

- Goede voorlichting aan de patiënt is essentieel voor het welslagen van de therapie. Voor de educatie in het algemeen en die met betrekking tot zelfcontrole en zelfregulatie in het bijzonder kan worden verwezen naar de NDF-'Richtlijn Educatie', de NDF-'Richtlijn Zelfcontrole van het bloedglucosegehalte bij diabetes mellitus' (zie: (1, 2)). Voor een effectief gebruik en met het oog op een correcte handelswijze van de patiënt in verband met mogelijke bijwerkingen van glucoseverlagende medicatie is voorlichting over deze medicatie noodzakelijk. In deze paragraaf volgt een aantal aandachtspunten zonder de pretentie van volledigheid.
- Bij het starten van glucoseverlagende medicatie zal de patiënt in alle gevallen instructie dienen te krijgen over de juiste wijze en momenten van inname alsmede van glucose zelfcontrole.
- Met de patiënt moet besproken worden hoe er gehandeld moet worden als een medicatie niet is ingenomen. (Afhankelijk van de verstreken tijd kan alsnog de medicatie ingenomen worden of worden volstaan met het innemen van de eerstvolgende gift).
- Bij het starten met orale bloedglucoseverlagende middelen moet de patiënt informatie ontvangen over het werkingsprincipe van deze medicatie, de bijwerkingen en zo nodig de mogelijkheid dat er hypoglykemie kan optreden.
- De patiënt moet worden voorgelicht over de verschijnselen van hypoglykemie en de factoren die tot hypoglykemie kunnen leiden en de wijze waarop men de hypoglykemie moet

voorkomen en behandelen. Hypoglykemie instructie past binnen een goede diabeteseducatie.

- De mogelijkheid van gewichtstoename moet met de patiënt besproken worden om onnodige frustratie te voorkomen.
- Bij het starten met metformine moet de patiënt informatie ontvangen over werking, bekende bijwerkingen zoals misselijkheid, diarree, smaakverandering. De patiënt dient geïnformeerd te worden over het potentiële risico van lactaat-acidose met name bij overmatig alcoholgebruik en leverziektes. Controle van parameters wordt uitgelegd en uitgevoerd aan de hand van de hiervoor bestaande richtlijnen en adviezen.
- Bij het starten met thiazolidinedionen dienen patiënten geïnformeerd te worden over de mogelijke gewichtstoename en de noodzaak de leverfunctie regelmatig te controleren. Tevens dient de patiënt informatie te ontvangen over de mogelijke bijwerkingen, met name over welke kunnen wijzen op hartfalen.
- Bij het starten met α -glucosidaseremmers dient de patiënt geïnformeerd te worden over de werking van het middel en de mogelijke bijwerkingen (flatulentie, diarree). Eveneens moet besproken worden hoe de kans op deze bijwerkingen kan worden verkleind en hoe bij het gebruik van acarbose een hypoglykemie kan worden gecorrigeerd.
- Bij het gebruik van meglitiniden is het belangrijk te wijzen op inname van de medicatie direct voor elke maaltijd, omdat er anders hypoglykemie kan optreden.
- Sluitende afspraken over wie welke informatie verstrekt, is noodzakelijk. Onderzoek toont aan dat hierin nog veel winst is te behalen. Daarvan mag worden verwacht dat het de therapietrouw bevordert.

4.e Implementatie en nader onderzoek

Deze NDF-richtlijn dient als raamwerk voor de behandelaars bij keuze voor de medicamenteuze (glucoseverlagende) behandeling van type 2 diabetes. De in de flow-schema's aangegeven stappen vormen een ondersteuning. **Van deze stappen kan en moet zo nodig in individuele situaties in de dagelijkse praktijk worden afgeweken.**

De NDF zal jaarlijks evalueren hoe de ervaringen met deze richtlijn in de dagelijkse praktijk zijn en hoe deze wordt toegepast. De ontwikkeling van een nieuwe NHG-standaard diabetes zal hierbij als voorlopig einddoel worden gebruikt, ervan uitgaand dat de NHG-standaard in samenhang met de NDF-Zorgstandaard en NDF/CBO/NIV-Richtlijnen zal worden ontwikkeld.

Het besluit over vergoeding van nieuwe middelen ligt bij de minister. De NDF constateert dat beperkte mogelijkheden beschikbaar zijn voor Nederlandse patiënten in vergelijking met de ons omringende landen. Verder onderzoek naar de orale bloedglucoseverlagende middelen is wenselijk. Enerzijds betreft dit klinisch onderzoek waarin de nieuwe middelen, met de klassieke worden vergeleken, ook in subpopulaties. Anderzijds betreft het praktijkonderzoek waarin de effecten en bijwerkingen van de orale bloedglucoseverlagende middelen op de langere termijn nauwkeurig worden vastgelegd in de vorm van adequate postautorisatie-studies (61).

5. BELANG VAN PREDIABETES EN MEDICATIE

Inmiddels zijn er studies beschikbaar over het effect van preventieve maatregelen op zowel leefstijlgebied (voeding, gewicht en activiteiten) alsmede medicamenteuze interventies bij mensen met een voorstadium van diabetes (Gestoorde glucose tolerantie/gestoorde nuchtere glucosewaarde) (62-64). Dergelijke medicamenteuze interventies liggen op het gebied van zowel het beïnvloeden van de insulinegevoeligheid, op het gebied van de vetopnameremmers als op andere gebieden.

Eerste studies tonen aan dat er een plaats kan bestaan voor de medicamenteuze behandeling in de voorstadia van diabetes en het metabole syndroom. In een volgende versie worden deze studies geëvalueerd door de werkgroep en volgt op basis van de wetenschappelijke inzichten een advies.

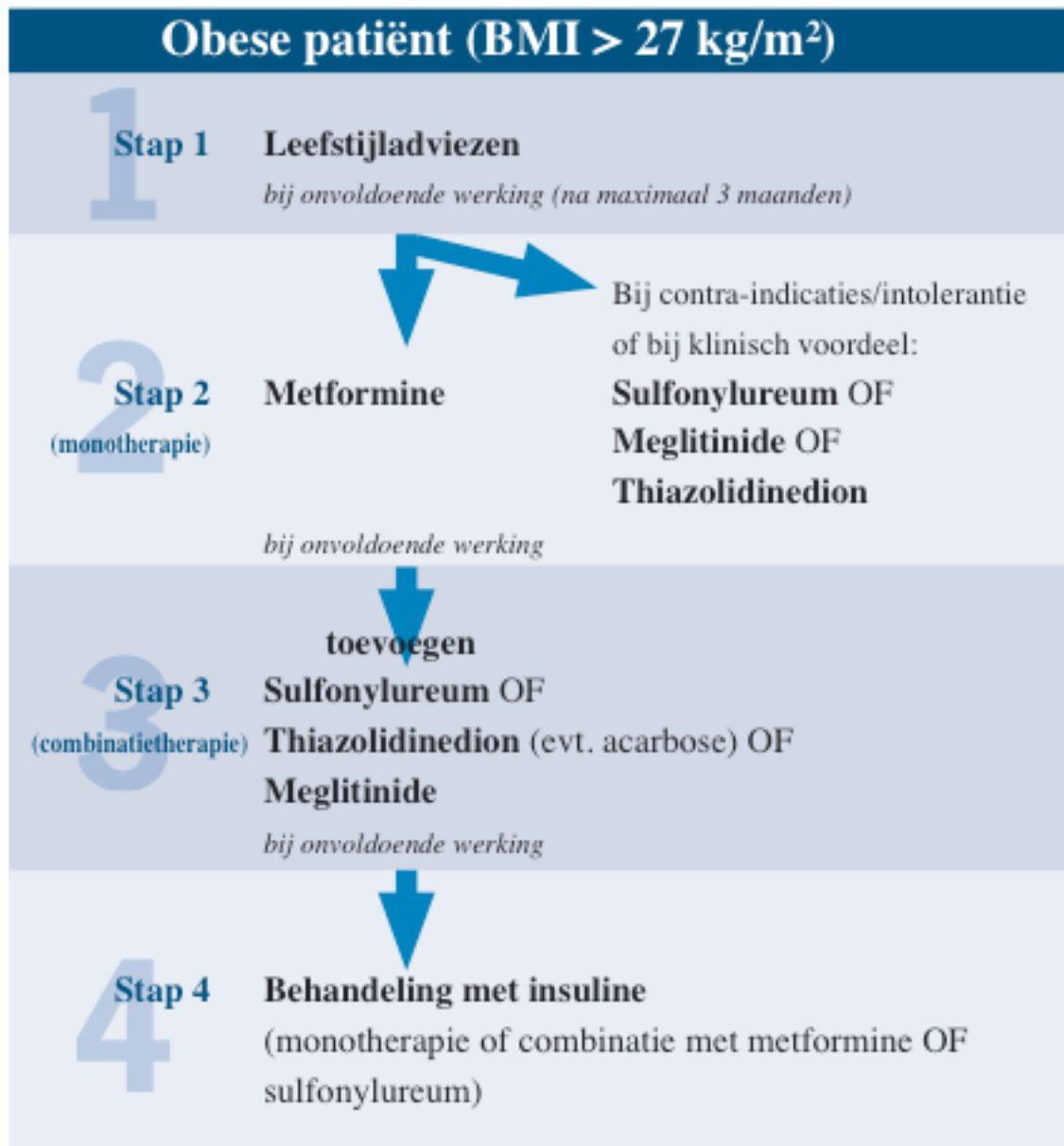
LITERATUURLIJST:

1. NDF-Zorgstandaard voor Goede Diabeteszorg: Een eerste voorwaarde voor een nieuw financieringsmodel. Amersfoort: Nederlandse Diabetes Federatie; 2003 8 april 2003.
2. NDF-Richtlijnen en Adviezen voor goede diabeteszorg. Leusden; 2000.
3. RIVM. Diabetes Mellitus. In: Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: RIVM; 2004.
4. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Med Clin North Am* 2004;88(4):787-835, ix.
5. DeFronzo RA. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1999;131(4):281-303.
6. Bays H, Mandarino L, DeFronzo RA. Role of the adipocyte, free fatty acids, and ectopic fat in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: peroxisomal proliferator-activated receptor agonists provide a rational therapeutic approach. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(2):463-78.
7. UKPDS sg. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352(9131):837-53.
8. Gray A, Clarke P, Farmer A, Holman R. Implementing intensive control of blood glucose concentration and blood pressure in type 2 diabetes in England: cost analysis (UKPDS 63). *Brmj* 2002;325(7369):860.
9. Adler AI, Stevens RJ, Neil A, Stratton IM, Boulton AJ, Holman RR. UKPDS 59: hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25(5):894-9.
10. Kuusisto J, Mykkanen L, Pyorala K, Laakso M. NIDDM and its metabolic control predict coronary heart disease in elderly subjects. *Diabetes* 1994;43(8):960-7.
11. Wolffenbuttel BH. [Postprandial glucose peaks in the pathogenesis of cardiovascular disease in diabetes mellitus; implications for metabolic control]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002;146(14):654-8.
12. Holt RI, Gallen I. Time to move beyond glycosylated haemoglobin. *Diabet Med* 2004;21(7):655-6.
13. Jeffcoate SL. Diabetes control and complications: the role of glycated haemoglobin, 25 years on. *Diabet Med* 2004;21(7):657-65.
14. Hanefeld M, Fischer S, Julius U, Schulze J, Schwanebeck U, Schmechel H, et al. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. *Diabetologia* 1996;39(12):1577-83.
15. DECODE-study group. Is fasting glucose sufficient to define diabetes? Epidemiological data from 20 European studies. The DECODE-study group. European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of Diagnostic Criteria in Europe*. *Diabetologia* 1999;42(6):647-54.
16. DECODE sg. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe*. *Lancet* 1999;354(9179):617-21.
17. Heine RJ, Dekker JM. Beyond postprandial hyperglycaemia: metabolic factors associated with cardiovascular disease. *Diabetologia* 2002;45(4):461-75.
18. Caputo S, Pitocco D, Ruotolo V, Ghirlanda G. What is the real contribution of fasting plasma glucose and postprandial glucose in predicting HbA(1c) and overall blood glucose control? *Diabetes Care* 2001;24(11):2011.
19. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA(1c). *Diabetes Care* 2003;26(3):881-5.
20. Chandalia M, Garg A, Lutjohann D, von Bergmann K, Grundy SM, Brinkley LJ. Beneficial effects of high dietary fiber intake in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000;342(19):1392-8.
21. Hofman Z, Van Drunen JD, De Later C, Kuipers H. The effect of different nutritional feeds on the postprandial glucose response in healthy volunteers and patients with type II diabetes. *Eur J Clin Nutr* 2004.
22. Burdge GC, Jones AE, Frye SM, Goodson L, Wootton SA. Effect of meal sequence on postprandial lipid, glucose and insulin responses in young men. *Eur J Clin Nutr* 2003;57(12):1536-44.
23. ADA s. Postprandial blood glucose. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2001;24(4):775-8.
24. Esposito K, Giugliano D, Nappo F, Marfella R. Regression of Carotid Atherosclerosis by Control of Postprandial Hyperglycemia in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation* 2004.
25. Abrahamson MJ. Optimal glycemic control in type 2 diabetes mellitus: fasting and postprandial glucose in context. *Arch Intern Med* 2004;164(5):486-91.
26. Erdmann J, Topsch R, Lippl F, Gussmann P, Schusdziarra V. Postprandial response of plasma ghrelin levels to various test meals in relation to food intake, plasma insulin, and glucose. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(6):3048-54.

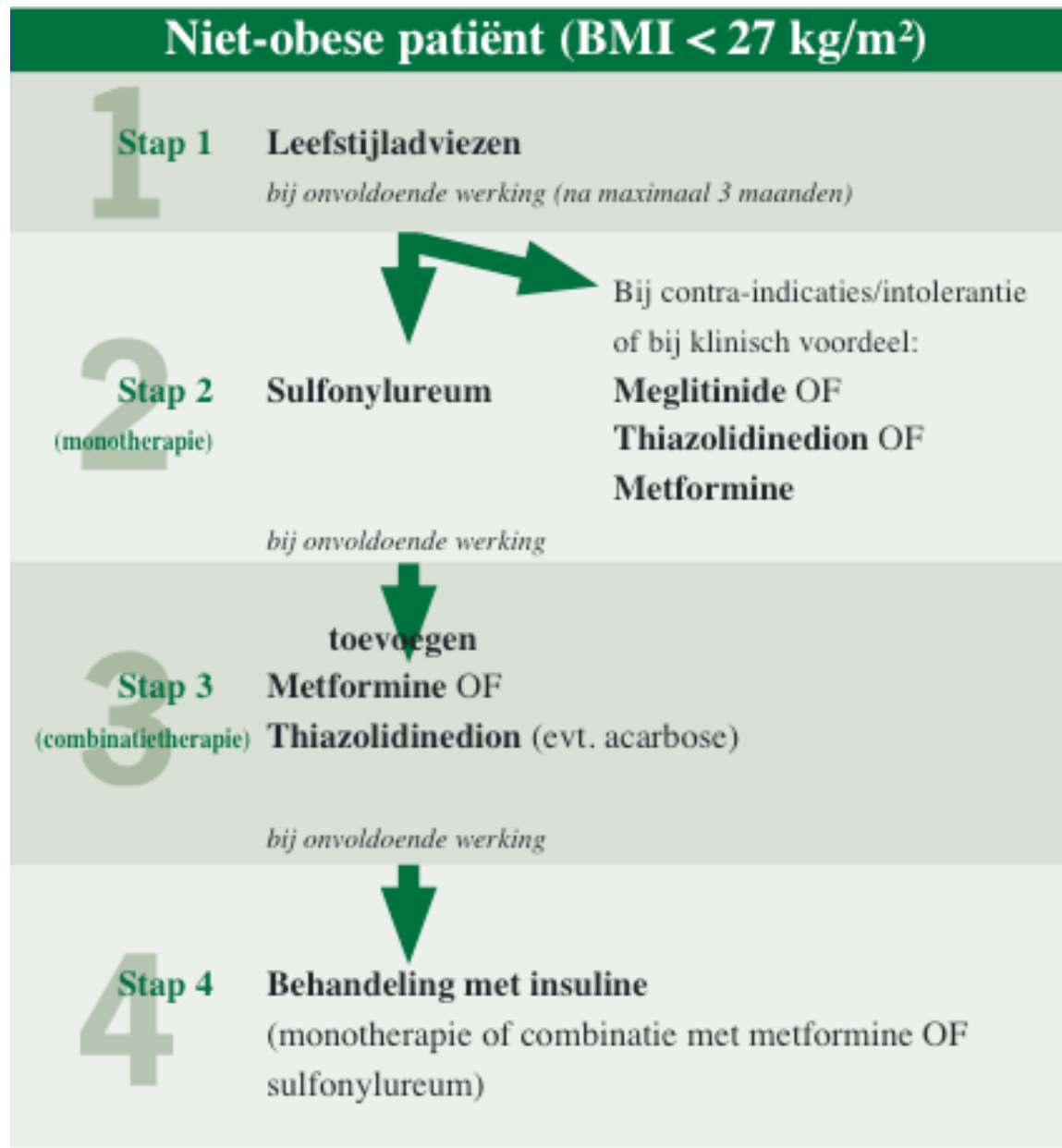
27. Vilsbøll T, Krarup T, Madsbad S, Holst JJ. Both GLP-1 and GIP are insulinotropic at basal and post-prandial glucose levels and contribute nearly equally to the incretin effect of a meal in healthy subjects. *Regul Pept* 2003;114(2-3):115-21.
28. Pyorala M, Miettinen H, Laakso M, Pyorala K. Hyperinsulinemia predicts coronary heart disease risk in healthy middle-aged men: the 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study. *Circulation* 1998;98(5):398-404.
29. UKPDS sg. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352(9131):854-65.
30. Drouin P, Standl E, Diamicron MR Studygroup. Gliclazide modified release: results of a 2-year study in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2004;6(6):414-421.
31. Krauss RM. Lipids and lipoproteins in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(6):1496-504.
32. Rendell MS, Kirchain WR. Pharmacotherapy of type 2 diabetes mellitus. *Ann Pharmacother* 2000;34(7-8):878-95.
33. Tan M, Johns D, Strand J, Halse J, Madsbad S, Eriksson J, et al. Sustained effects of pioglitazone vs. glibenclamide on insulin sensitivity, glycemic control, and lipid profiles in patients with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2004;21(859-866).
34. Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: scientific review. *Jama* 2002;287(3):360-72.
35. Jazet IM, Meinders AE. De thiazolidinedionderivaten: een nieuwe klasse orale middelen; [The thiazolidinedione derivatives: a new class of oral blood glucose lowering agents]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;145(32):1541-7.
36. Hasslacher C. Safety and efficacy of repaglinide in type 2 diabetic patients with and without impaired renal function. *Diabetes Care* 2003;26(3):886-91.
37. Schumacher S, Abbasi I, Weise D, Hatorp V, Sattler K, Sieber J, et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of repaglinide in patients with type 2 diabetes and renal impairment. *Eur J Clin Pharmacol* 2001;57(2):147-52.
38. Marbury TC, Ruckle JL, Hatorp V, Andersen MP, Nielsen KK, Huang WC, et al. Pharmacokinetics of repaglinide in subjects with renal impairment. *Clin Pharmacol Ther* 2000;67(1):7-15.
39. Rutten G, Verhoeven S, Heine R, Grauw Wd. NHG-standaard Diabetes Mellitus Type 2 (Eerste herziening). *Huisarts en Wetenschap* 1999;42(2):67-84.
40. Wiersma TJ, Heine RJ, Rutten GE. [Summary of the practice guideline 'Diabetes mellitus type 2' (first revision) of the Dutch College of General Practitioners]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143(33):1688-91.
41. Groeneveld Y. Orale medicatie bij diabetes mellitus type 2: Leefstijladvies blijft stap een. *Pharmaceutisch Weekblad* 2004;139(33):1052-1056.
42. Landgraf R. Meglitinide analogues in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs Aging* 2000;17(5):411-25.
43. Landgraf R, Frank M, Bauer C, Dieken ML. Prandial glucose regulation with repaglinide: its clinical and lifestyle impact in a large cohort of patients with Type 2 diabetes. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24 Suppl 3:S38-44.
44. Wolffenbittel BH, Nijst L, Sels JP, Menheere PP, Muller PG, Kruseman AC. Effects of a new oral hypoglycaemic agent, repaglinide, on metabolic control in sulphonylurea-treated patients with NIDDM. *Eur J Clin Pharmacol* 1993;45(2):113-6.
45. Wolffenbittel BH, Landgraf R. A 1-year multicenter randomized double-blind comparison of repaglinide and glyburide for the treatment of type 2 diabetes. Dutch and German Repaglinide Study Group. *Diabetes Care* 1999;22(3):463-7.
46. University Group DP. A study of the effect of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes: II. Mortality results. *Diabetes* 1970;19((suppl.2)):789-830.
47. Hanefeld M, Brunetti P, Schernthaner G, Matthews D, Charbonnel B, QUARTET Study Group. One-year glycemic control with a sulfonylurea plus pioglitazone versus a sulfonylurea plus metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(1):141-7.
48. Campbell I. Long-term glycemic control with pioglitazone in patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract* 2004;58(2):192-200.
49. Matthews D, Charbonnel B, Hanefeld M, Brunetti P, Schernthaner G. Long-term therapy with addition of pioglitazone to metformin compared with the addition of gliclazide to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, comparative study. *Diabetes Metab Res Rev* 2004;15:ePublication ahead of print.
50. Tan MH, Johns D, Gonzalez Galves G, Antunez O, Fabian G, Flores-Lozano F, et al. Effects of Pioglitazone and Glimeperide on Glycemic control and insulin sensitivity in Mexican Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Multicenter, Randomized, Double Blind, Parallel-Group Trial. *Clinical Therapeutics* 2004;26(5):680-693.

51. Diamant M, Heine RJ. Thiazolidinediones in type 2 diabetes mellitus: current clinical evidence. *Drugs* 2003;63(13):1373-405.
52. Chiquette E, Ramirez G, DeFronzo R. A Meta-analysis Comparing the Effect of Thiazolidinediones on Cardiovascular Risk Factors. *Arch Intern Med* 2004;164:2097-2104.
53. Martens, F.M.A.C. et al. Metabolic and additional vascular effects of thiazolidinediones. *Drugs* 2002;62(10):1463-80
54. Juhl CB, Hollingdal M, Porksen N, Prange A, Lonngqvist F, Schmitz O. Influence of rosiglitazone treatment on beta-cell function in type 2 diabetes: evidence of an increased ability of glucose to entrain high-frequency insulin pulsatility. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(8):3794-800.
55. Buchanan TA. Pancreatic beta-cell loss and preservation in type 2 diabetes. *Clin Ther* 2003;25 Suppl B:B32-46.
56. Ovalle F, Bell DS. Clinical evidence of thiazolidinedione-induced improvement of pancreatic beta-cell function in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2002;4(1):56-9.
57. Miyazaki Y, He H, Mandarin LJ, DeFronzo RA. Rosiglitazone improves downstream insulin receptor signaling in type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2003;52(8):1943-50.
58. Goudswaard AN, Stolk RP, de Valk HW, Rutten GE. Improving glycaemic control in patients with Type 2 diabetes mellitus without insulin therapy. *Diabet Med* 2003;20(7):540-4.
59. Goudswaard AN, Stolk RP, Zuithoff NP, de Valk HW, Rutten GE. Long-term effects of self-management education for patients with Type 2 diabetes taking maximal oral hypoglycaemic therapy: a randomized trial in primary care. *Diabet Med* 2004;21(5):491-6.
60. Goudswaard AN, Stolk RP, Zuithoff P, De Valk HW, Rutten GE. Starting insulin in type 2 diabetes: Continue oral hypoglycemic agents? A randomized trial in primary care. *J Fam Pract* 2004;53(5):393-9.
61. Wolffenbuttel BHR, Aanstoot HJ. Richtlijnen voor post autorisatie studies. *Nederl. Tijdschr Diabetologie* 2003;2:16-21.
62. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997;20(4):537-44.
63. Diabetes prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *New Engl J Med* 2002;346:393-403.
64. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344(18):1343-50.

ADDENDUM 1



ADDENDUM 2



ADDENDUM-3: OVERZICHT ORALE BLOEDGLUCOSE-VERLAGENDE MIDDELEN

SULFONYLUREUMDERIVATEN

**Werkings
Mechanisme** Sulfonylureumderivaten bevorderen de afgifte van insuline door de bèta-cellen van de pancreas. Deze werking komt tot stand door binding aan de sulfonylureumreceptor die onderdeel uitmaakt van het ATP-afhankelijke kaliumkanaal (K_{ATP}).

**Werkzaamheid
/ effectiviteit** De sulfonylureumderivaten kunnen het HbA1c gehalte met gemiddeld 1-1,5% verlagen.ⁱ Hoewel alleen voor de sulfonylureumderivaten glibenclamide en chlorpropamide in de UKPDS studie is aangetoond dat zij het risico van microvasculaire complicaties verminderen, kan voorsnog worden uitgegaan van een groepseffect.

Er bestaat een onderscheid in werkingsduur bij sulfonylureumderivaten. Hierbij wordt een indeling in kortwerkende (tolbutamide (diverse fabrikanten), gliclazide (Diamicon®) en langwerkende (glibenclamide (Daonil®), glimepiride (Amaryl®), glipizide (Glibenese®) middelen gehanteerd. Er bestaat tevens een vorm van gliclazide met gemodificeerde afgifte (Diamicon MR) hetgeen hierdoor minder hypoglykemieën geeft. Bij de langer werkende middelen bestaat een groter risico op ernstige hypoglykemie. Het onderscheid tussen eerste en tweede generatiemiddelen is voor de dagelijkse praktijk minder relevant. Bij maximale dosering werken middelen van de eerste en tweede generatie ongeveer even sterk. Vervanging van een eerste generatiemiddel door een tweede generatiemiddel biedt over het algemeen weinig voordelen. In de praktijk wordt bij een onvoldoende metabole controle nog wel eens overgeschakeld van een kort- op een langwerkend preparaat. Dit lijkt met name zinvol indien de therapietrouw in het geding is. Er zijn aanwijzingen dat een dosering eenmaal per dag de compliantie bevordert.

Bijwerkingen De belangrijkste bijwerkingen van de sulfonylureumderivaten vormen maagdarmlaatsen, hypoglykemie en gewichtstoename.

Contra-indicaties De sulfonylureumderivaten worden in meer of mindere mate gemetaboliseerd in de lever in actieve en niet-actieve metabolieten. Ernstige leverfunctiestoornissen vormen dan ook een contra-indicatie voor het gebruik van sulfonylureumderivaten.

**Nierfunctie
Stoornissen** In het algemeen vindt de eliminatie van de sulfonylureumderivaten en hun metabolieten via de nieren plaats. Hierdoor kan bij nierfunctiestoornissen accumulatie van onveranderde stof of metabolieten optreden, waardoor de werking verlengd kan worden en een verhoogd risico van hypoglykemie kan optreden. Er zijn beperkt gegevens beschikbaar over de effecten van nierfunctiestoornissen op de farmacokinetiek van de sulfonylureumderivaten. Voor glimepiride, glipizide, gliclazide en tolbutamide lijkt het risico van hypoglykemie bij chronische nierfunctiestoornissen beperkt omdat er slechts kleine hoeveelheden onveranderde stof via de nieren wordt uitgescheiden, of omdat de metabolieten die renaal worden geklaard geen of weinig hypoglykemische werking hebben. Glibenclamide is vanwege de bi-

ologische activiteit van de metabolieten die renaal worden geklaard gecontra-indiceerd.

Interacties

Hoewel verschillende interacties zijn beschreven, is de klinische relevantie hiervan beperkt. De werking van sulfonylureumderivaten wordt versterkt door middelen zoals salicylaten, clofibraat, MAO-remmers, alcohol en cumarinederivaten, terwijl de werking wordt verzwakt door o.a. corticosteroiden, hormonale anticonceptiva en thiazidediuretica.

METFORMINE

Werkings

Metformine behoort tot de klasse van biguaniden. Het precieze werkingsmechanisme van metformine is nog niet bekend. Het remt met name de glucoseproductie in de lever.

Mechanisme

Werkzaamheid / effectiviteit

Metformine verbetert de insulinegevoeligheid en daarmee verlaagt het de glucosewaarde. Omvang van het effect op HbA1c is vergelijkbaar met sulfonylureumderivaten.

Bijwerkingen

Bij ca. 20% van de patiënten treden met name in het begin van de behandeling met metformine maagdarmklachten (anorexie, misselijkheid, braken en diarree) op, met name bij hogere doseringen. Vaak leidt verlaging van de dosering tot verdwijnen van de maagdarmklachten. Ca 5% van de patiënten verdraagt metformine, ook in lage dosering, niet.

Een zeldzame (vijf per 100.000 gebruikers), maar ernstige bijwerking vormt lactaatacidose. De sterfte hieraan is hoog. In bijna alle beschreven gevallen waren tevens predisponerende factoren aanwezig, zoals nierfunctiestoornissen, sepsis, cardiale ziekten, leverfunctiestoornissen en overmatig alcoholgebruik. Melkzuuracidose treedt zelden op indien men rekening houdt met de contra-indicaties.

Omdat bij behandeling met metformine geen verhoging van de insulinespiegel plaatsvindt, is er minder neiging tot gewichtstoename dan bij behandeling met de sulfonylureumderivaten.

Recent zijn aanwijzingen gevonden voor een toxisch effect of de bèta-cel in zeer hoge doseringen.

Contra-indicaties

Metformine dient niet te worden toegepast bij matig/ernstige lever- en nierfunctiestoornissen of bij hypoxie bij hart- en vaatziekten. Een hogere leeftijd wordt vaak genoemd als contra-indicatie voor gebruik van metformine. Dit berust waarschijnlijk op de nierfunctiestoornissen die bij ouderen kunnen optreden. Bij ouderen met een normale nierfunctie is er geen reden om het gebruik van metformine te vermijden.

Interacties

Bij gelijktijdig gebruik met cimetidine kan de plasmaspiegel van metformine stijgen. Alcohol kan het effect van metformine op het melkzuurmetabolisme vergroten.

THIAZOLIDINEDIONEN

Werkings

Mechanisme

Thiazolidinedionen (thans zijn beschikbaar: Pioglitazon (Actos®) en rosiglitazon (Avandia®) en als vaste combinatie met metformine (Avandamet®).) bevorderen de werking van insuline. Dit gebeurt doordat de gevoeligheid voor insuline toeneemt in o.a. vetweefsel, skeletspieren en in de lever, waardoor de insulineresistentie vermindert. Dit leidt tot lagere plasmawaarden van glucose en insuline. Het precieze werkingsmechanisme is nog niet volledig opgehelderd, maar het zijn agonisten van de 'peroxisomal proliferator activated gamma'-(PPAR γ) kernreceptor. Daarnaast hebben de thiazolidinedionen een aantal gunstige, niet-glykemische effecten. Het gaat hierbij om een beperkte verlaging van de bloeddruk, verbetering van de endotheelfunctie en toename van de fibrinolyse en een redistributie van vetweefsel, alsmede gunstige effecten op de lipiden.

Werkzaamheid / effectiviteit

De thiazolidinedionen zijn geregistreerd voor gebruik als orale monotherapie bij patiënten met type 2 diabetes mellitus, in het bijzonder bij patiënten met overgewicht en bij wie metformine niet toepasbaar is vanwege contra-indicaties of intolerantie.

De thiazolidinedionen zijn ook geregistreerd voor gebruik in combinatietherapie bij onvoldoende resultaat van maximaal verdraagbare doses metformine of een sulfonylureumderivaat: in combinatie met metformine in het bijzonder bij obese patiënten, in combinatie met sulfonylureumderivaten alleen bij intolerantie of contra-indicaties voor metformine.

Toevoeging van rosiglitazon of pioglitazon aan de behandeling van patiënten met diabetes mellitus type 2 die onvoldoende gereguleerd zijn met metformine of een sulfonylureumderivaat als monotherapie veroorzaakt een extra daling van het HbA1c gehalte. De thiazolidinedionen als toevoeging aan sulfonylureumderivaten of metformine zijn inmiddels direct vergeleken met de standaardcombinatie van een sulfonylureumderivaat en metformine. Het effect op de bloedglucoseregulatie is in dezelfde orde van grootte. Gegevens over de invloed op de lange termijn complicaties ontbreken met de thiazolidinedionen.

Bijwerkingen

De belangrijkste bijwerkingen van de thiazolidinedionen vormen gewichtstoename, oedeem en milde anemie. Vooral gelijktijdig gebruik van NSAID's kan het risico van oedeem verergeren. In de onderzoeken met een duur van maximaal 26 weken bedroeg de gemiddelde toename van het lichaamsgewicht twee à drie kilogram. Het risico van hypoglykemieën is klein en is vergelijkbaar met dat van metformine. Combinatie met sulfonylureumderivaten geeft een dosisafhankelijke toename van het risico van hypoglykemieën.

Voor een definitief oordeel over het bijwerkingenprofiel zijn additionele gegevens nodig over de cardiovasculaire veiligheid, samenhangend met de vochtretentie. Levertoxiciteit (aanwezig bij een thans teruggetrokken derivaat (troglitazone) is geen klasse-effect van de thiazolidinedionen. Dit troglitazon is van de markt gehaald in verband met het optreden van ernstige leverfunctiestoornissen, waarvan enkele met fatale afloop. Gedurende het eerste jaar van toepassing is frequente controle (zie bijsluiters) van de leverfunctie (alanine-ami-

<i>Contra-indicaties</i>	notransferase (ALAT) waarde) noodzakelijk. Indien de ALAT-spiegels boven driemaal de bovengrens van de normaalwaarde blijven dient de toediening te worden gestaakt.
<i>Interacties</i>	Wegens het risico van vochtretentie zijn deze middelen gecontra-indiceerd bij hartfalen in de anamnese. Daarnaast mogen deze middelen niet worden toegepast bij leverinsufficiëntie. Ernstige nierinsufficiëntie is geen contra-indicatie voor de TZDs maar noopt tot voorzichtigheid. Gelijktijdig gebruik met insuline is volgens de registertekst gecontra-indiceerd vanwege het verhoogde risico van hartfalen. In de VS wordt deze combinatie wel toegepast. Resultaten hiervan moeten worden afgewacht en gebruik met insuline samen wordt daarom vooralsnog ontraden. Gelijktijdig gebruik van NSAID's kan het risico van oedeem verhogen.

MEGLITINIDEN

<i>Werkings-mechanisme</i>	De meglitiniden of kortwerkende insulinesecretagogen, zoals nateglinide (Starlix®) en repaglinide (Novonorm®), blokkeren evenals de sulfonylureumderivaten de ATP-afhankelijke kaliumkanalen. De bindingsplaats verschilt echter. Door de zeer snelle en kortdurende werking treedt het stimulerend effect op de insulinesecretie met name tijdens de maaltijd op, indien deze middelen vlak voor de hoofdmaaltijden worden ingenomen. In tegenstelling tot bij gebruik van de sulfonylureumderivaten wordt de insulinesecretie tussen de maaltijden en 's nachts niet gestimuleerd. Daarom is het risico op optreden van postprandiale glucosepieken minder, terwijl theoretisch het risico op hypoglykemie geringer is en dat van nachtelijke hyperglykemie groter.
<i>Werking/ Effectiviteit</i>	Nateglinide is uitsluitend geregistreerd voor gebruik in combinatie met metformine, indien onvoldoende regulatie met maximaal verdragen doses van metformine alleen wordt bereikt. Repaglinide kan daarnaast eveneens als monotherapie worden toegepast bij onvoldoende effect van dieet, gewichtsafname of lichaamsbeweging. Met repaglinide zijn meer onderzoeken gepubliceerd dan met nateglinide. Op basis van historische vergelijking lijkt de werking van nateglinide als toevoeging aan maximaal verdraagbare doses metformine minder dan die van toevoeging van een sulfonylureumderivaat. Er zijn echter onvoldoende gegevens beschikbaar om een definitieve uitspraak te doen over een mogelijk verschil in werkzaamheid. Repaglinide en nateglinide dienen bij iedere hoofdmaaltijd te worden ingenomen. Wanneer een maaltijd wordt overgeslagen, hoeft geen tablet te worden ingenomen. Het frequent doseren van kortwerkende middelen kan nadelig zijn; er zijn aanwijzingen dat een dosering een- of tweemaal per dag de therapietrouw bevordert. Wel neemt het risico van overconsumptie toe bij afname van de doseringsfrequentie. Anderzijds kan de aan de maaltijd gerelateerde inname het risico van hypoglykemie verminderen bij het niet volgen van een vast eetpatroon..

<i>Bijwerkingen</i>	De bijwerkingen van de kortwerkende insulinesecretagogen en de sulfonylureumderivaten zijn vergelijkbaar. Gewichtstoename met deze middelen lijkt iets minder uitgesproken.
<i>Contra-indicaties</i>	Gebruik van repaglinide en nateglinide is gecontra-indiceerd bij ernstige leverfunctiestoornissen. Gebruik van repa- en nateglinide wordt niet aangeraden bij adolescenten of patiënten ouder dan 75 jaar vanwege het ontbreken van voldoende ervaring.
<i>Interacties</i>	De volgende interacties zijn beschreven. De klinische relevantie is nog niet geheel duidelijk. De werking wordt versterkt door MAO-remmers, niet selectieve β -blokkers, ACE-remmers, salicylaten, NSAID's. De werking kan worden verzwakt door diuretica, corticosteroiden, thyreomimetica en sympathicomimetica. De interactie met remmers van cytochroom P450 CYP3A4 en repaglinide verdient aandacht, omdat bij gelijktijdig gebruik een verlengde werking kan optreden met een mogelijk groter risico van hypoglykemie. Op basis van de farmacokinetiek (korte halfwaardetijd en ruim 90% excretie via de gal) lijkt repaglinide veilig te kunnen worden toegepast bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en nierfunctiestoornissen.
<i>Nierfunctie-stoornissen</i>	In een onderzoek (n=281) bleek repaglinide werkzaam en veilig bij nierfunctiestoornissen. Wel is bij matige tot ernstige nierfunctiestoornissen zorgvuldige titratie vereist in verband met de verminderde plasmaklaring om hypoglykemische reacties te voorkómen. In de registertekst van nateglinide vormen matige tot ernstige nierfunctiestoornissen overigens eveneens geen contra-indicatie, maar slechts een reden voor zorgvuldige titratie. Aangezien nateglinide slechts is geregistreerd voor combinatietherapie met metformine, dat bij nierfunctiestoornissen is gecontra-indiceerd, is dit aspect van minder belang.

α -GLUCOSIDASEREMMERS: ACARBOSE

<i>Werkings-Mechanisme</i>	Acarbose is de enige vertegenwoordiger van de α -glucosidaseremmers. Het is geregistreerd voor de behandeling van diabetes mellitus type 2 als een dieet alleen of een dieet in combinatie met andere bloedglucoseverlagende middelen onvoldoende resultaat biedt. Het is een competitieve remmer van de α -glucosidasen in het slijmvlies van de dunne darm. Doordat deze enzymen de omzetting van di-, oligo- en polysacchariden in monosacchariden katalyseren, vertraagt acarbose de koolhydraatopname. Op deze manier kan het, evenals vezelrijke voedingsmiddelen, de stijging van het bloedglucosegehalte na de maaltijd verminderen. Het heeft geen direct effect op de nuchtere bloedglucosewaarde, aangezien het de nachtelijke gluconeogenese uit de lever niet remt. Na orale inname wordt acarbose vrijwel niet geresorbeerd.
<i>Werkzaamheid / effectiviteit</i>	Het bloedglucose verlagend effect van acarbose is minder dan van de sulfonylureumderivaten en metformine. In een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo gecontroleerd onderzoek werd met acarbose

na 3 jaar een mediane daling van het HbA1c gehalte bereikt met 0,2% ten opzichte van de placebogroep ($p < 0,001$). Deze daling werd bereikt onafhankelijk van de reeds ingestelde therapie (alleen dieet, als toevoeging aan een SU-derivaat of metformine, als toevoeging aan combinatietherapie). Indien uitsluitend de patiënten werden geanalyseerd die na 3 jaar nog steeds de therapie gebruikten waartoe ze waren gerandomiseerd was de mediane HbA1c daling die met acarbose werd bereikt 0,5% ten opzichte van die met placebo ($p < 0,0001$).

Er zijn geen gegevens over de invloed van acarbose op de morbiditeit en mortaliteit beschikbaar.

Bijwerkingen

De bijwerkingen van acarbose weerspiegelen de lokale werking in de dunne darm. Vooral in het begin van de behandeling kunnen flatulentie, meteorisme, darmkrampen en diarree optreden vanwege de fermentatie van niet geresorbeerde koolhydraten in de dikke darm. Het verdient aanbeveling om met een lage dosis te starten. Deze bijwerkingen zijn relatief vaak reden om te stoppen met de inname van acarbose. Acarbose veroorzaakt als monotherapie geen hypoglykemie, omdat het de endogene insulinesecretie niet stimuleert.

Contra-indicaties

Door de geringe systemische beschikbaarheid lijkt het gebruik van acarbose bij nierfunctiestoornissen geen problemen te hoeven geven. Er zijn echter geen gegevens beschikbaar over het gebruik van acarbose bij nierfunctiestoornissen. In de registertekst worden ernstige nierfunctiestoornissen als contra-indicatie voor het gebruik van acarbose vermeld. De werking van acarbose kan nadelig worden beïnvloed door gelijktijdig gebruik van colestyramine, darmadsorbentia of spijsverteringsbevorderende middelen.

Interacties