

Nieuwe middelen voor diabetes mellitus type 2

Roger Damoiseaux

Inleiding

Na de opkomst en neergang van de thiazolidinedionen zijn er drie nieuwe geneesmiddelen op de markt gekomen voor diabetes mellitus type 2 (DM2). Deze middelen versterken het incretine-effect. Incretinen zijn intestinale hormonen die afgegeven worden bij de voedselverwerking in de darmen. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) en glucose-dependent insulintropic peptide (GIP) zijn voorbeelden van zulke hormonen. Ze bevorderen de insulineafgifte en verlagen de glucagonconcentratie. Plasmaconcentraties van GLP-1 en GIP stijgen binnen enkele minuten na voedselinname, maar worden ook snel weer afgebroken door dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4).

De nieuwe middelen bootsen GLP-1 na (exenatide) of remmen de werking van DPP-4 (sitagliptine en vildagliptine), waardoor de afbraak van deze hormonen geremd wordt en het incretine-effect langer aanhoudt.

Van deze middelen bespreek ik de werkzaamheid, de bijwerkingen, de geregistreerde indicatie en de vergoedingsstatus. Ten slotte ga ik in op hun plaats in de behandeling van DM2.

Samenvatting

Damoiseaux RAMJ. Nieuwe middelen voor diabetes mellitus type 2. *Huisarts Wet* 2009;52(5):233-5.

Voor diabetes zijn recentelijk drie nieuwe middelen geregistreerd die het incretine-effect versterken. Incretinen zijn intestinale hormonen die het insulinegehalte verhogen en het glucagongehalte verlagen. Twee van deze middelen hebben een orale toedieningsweg (sitagliptine en vildagliptine) en zijn geregistreerd als combinatietherapie met andere orale antidiabetica. Het derde middel heeft een parenterale toedieningsweg (exenatide) en kan een alternatief zijn voor insuline als de orale medicatie tekortschiet. Het effect lijkt wel minder dan bij de bestaande middelen, maar deze nieuwe middelen vormen een alternatief als de patiënt de bestaande middelen niet verdraagt of als deze gecontra-indiceerd zijn. We weten nog onvoldoende over de bijwerkingen om definitief te kunnen vaststellen welke plaats deze nieuwe middelen innemen in de behandeling van diabetes mellitus type 2.

Huisartsenpraktijk 'de Hof van Blom', Hof van Blom 7, 8051 JT Hattem: dr. R.A.M.J. Damoiseaux, huisarts.

Correspondentie: rdamoiseaux@hotmail.com

Belangenverstrengeling: de auteur is lid van de Commissie Farmaceutische Hulp van het College voor zorgverzekeringen.

Sitagliptine

Werkzaamheid

Twee systematische reviews over de werkzaamheid van sitagliptine laten bij monotherapie zien dat het HbA1c met gemiddeld 0,75% afneemt ten opzichte van een placebo.^{1,2} In vergelijking met andere orale antidiabetica als monotherapie was sitagliptine minder effectief in het verlagen van het HbA1c (0,33% (95%-BI 0,18-0,48) minder afname).² Sitagliptine is echter niet als monotherapie geregistreerd. Als toevoeging aan een ander oraal antidiabeticum was de afname van het HbA1c ten opzichte van een placebo in dezelfde orde van grootte als bij monotherapie.^{1,2} Zowel in vergelijking met placebo als met andere orale antidiabetica was er sprake van minder gewichtsverlies bij het gebruik van sitagliptine.² Men heeft nog geen effecten op micro- en macrovasculaire complicaties aangetoond.

Bijwerkingen

Theoretisch zijn op grond van het werkingsmechanisme van sitagliptine effecten mogelijk op het maag-darmkanaal (door verhoging van de actieve GLP-1-spiegels), op de immuuncellen (aanwezigheid DPP-4) en op andere DPP-4-peptidesubstraten (zoals groeihormoon, cytokines). In het tot nu toe uitgevoerde onderzoek vond men geen ernstige bijwerkingen die gerelateerd zijn aan deze theoretische effecten. Wel ziet men een toename van infecties bij het gebruik van sitagliptine, zoals bovensteluchtweginfecties en urineweginfecties; relatief risico 1,15 (95%-BI 1,02-1,31).²

Men beveelt het gebruik niet aan bij een matige of ernstige nierinsufficiëntie omdat men daarmee nog weinig klinische onderzoekservaring heeft.³

Registratie en vergoeding

Sitagliptine is geregistreerd voor de behandeling van DM2 als tweevoudige combinatietherapie met metformine, een sulfonylureumderivaat of een thiazolidinedion. Het is ook geregistreerd als drievoudige therapie met metformine en een sulfonylureumderivaat. In Nederland is de vergoeding beperkt tot de tweevoudige combinatietherapie met metformine of een sulfonylureumderivaat. Sitagliptine is beschikbaar als 100 mg tablet en de dosering is eenmaal daags 100 mg.³

Vildagliptine

Werkzaamheid

Een systematische review meldt dat het HbA1c met 0,73% (95%-BI 0,52-0,94) afneemt ten opzichte van een placebo als patiënten vildagliptine in de vorm van monotherapie gebruiken.¹ De Cochrane

review meldt slechts een afname van 0,32% (95%-BI 0,30-0,34) van het HbA1c ten opzichte van placebo. Na uitsluiten van 2 onderzoeken met fors afwijkende uitkomsten was de afname echter 0,6% (95%-BI 0,5-0,7). Dat is vergelijkbaar met de resultaten van sitagliptine.² In vergelijking met andere orale antidiabetica was de afname van het HbA1c 0,3% (95%-BI 0,1-0,5) minder. Ook vildagliptine is niet als monotherapie geregistreerd. Vildagliptine als combinatie met een ander oraal diabeticum laat ook eenzelfde afname van het HbA1c zien als monotherapie.^{1,2}

Het gewichtsverlies bij vildagliptine was minder groot (0,76 kg (95%-BI 0,19-1,32 kg) dan bij placebo.²

Men heeft nog geen effecten op micro- of macrovasculaire complicaties aangetoond.

Bijwerkingen

Ook bij vildagliptine zijn de bijwerkingen tot nu toe mild. In tegenstelling tot sitagliptine zien we bij vildagliptine geen toename van infecties.^{1,2} Wel meldt men vaker hoofdpijn als bijwerking.^{1,2} In combinatie met een thiazolidinedion kan perifeer oedeem voorkomen.⁴ De cardiale veiligheid is dan ook een punt voor verder onderzoek.⁵



Shutterstock/Sannikov Nikolai

Registratie en vergoeding

Vildagliptine is geregistreerd voor de behandeling van DM2 als tweevoudige combinatietherapie met metformine, een sulfonyleureumderivaat of een thiazolidinedion. De vergoeding voor vildagliptine is in Nederland gelijk aan die van sitagliptine: alleen als tweevoudige combinatietherapie met metformine of een sulfonyleureumderivaat. Vildagliptine is leverbaar in tabletten van 50 mg en 100 mg. In combinatie met metformine of een thiazolidinedion is de dosering 100 mg per dag, in 1 of in 2 dosering(en). In

Kernpunten

- De effectiviteit van de nieuwe antidiabetica, die het incretine-effect versterken, is minder dan van de huidige standaardtherapie.
- Er is een plaats voor deze middelen als de standaardtherapie niet verdragen wordt of gecontra-indiceerd is.
- Een definitieve plaatsbepaling voor deze middelen binnen de behandeling van diabetes mellitus type 2 is nog niet mogelijk vanwege de nog geringe ervaring ermee.

combinatie met een sulfonyleureumderivaat is de dosering 50 mg per dag.⁵

Exenatide

Werkzaamheid

Exenatide, toegevoegd aan metformine, een sulfonyleureumderivaat of een combinatie van deze 2 orale middelen, geeft een verlaging van 0,5% van het HbA1c met tweemaal per dag 5 microgram, en van 0,9% met tweemaal per dag 10 microgram.⁶ Exenatide is niet als monotherapie onderzocht. In vergelijking met insuline is exenatide niet inferieur wat betreft het verlagen van het HbA1c.⁷ Exenatide laat een gewichtsverlies zien van 1,44 kg (95%-BI 0,75-2,1 kg) ten opzichte van een placebo.¹ In vergelijking met insuline verliest de patiënt 4,75 kg meer (95%-BI 3,5-6,0 kg).¹ Het gewichtsverlies was dosisafhankelijk en men zag ook dat patiënten die als bijwerking misselijkheid vertoonden meer gewicht verloren.¹ In een open vervolgonderzoek van een gerandomiseerd onderzoek was het gewichtsverlies na 3 jaar gemiddeld 5,3 kg (95%-BI 4,5-6 kg). In dit vervolgonderzoek had men echter slechts 22% van de oorspronkelijke deelnemers aan het gerandomiseerde onderzoek opgenomen.⁸

Bijwerkingen

Misselijkheid en braken zijn de meest voorkomende bijwerkingen van exenatide. In een review blijkt misselijkheid bij 57% van de patiënten voor te komen en braken bij 17%.¹ De misselijkheid treedt vooral op gedurende de eerste 8 weken van de behandeling en is dosisafhankelijk. Hypoglykemie komt meer voor dan bij placebo (16 versus 7%, risk ratio 2,3 (95%-BI 1,1-4,9)).¹ In vergelijking met insuline komt hypoglykemie ongeveer even vaak voor.¹ Een ander fenomeen dat bij exenatide optreedt is de ontwikkeling van antilichamen tegen exenatide (tot zelfs bij 67% van de patiënten), zonder dat men zag dat het effect afnam.¹ Wat dit voor de lange termijn betekent is nog onzeker.

Inmiddels heeft men ook het optreden van pancreatitis bij het gebruik van exenatide gemeld. Op basis van spontane meldingen is het voorkomen van pancreatitis in mei 2008 geschat op 0,3 gevallen per 1000 patiëntjaren. Tevens heeft men nierfunctiestoornissen gemeld, waaronder acuut nierfalen.⁹

Registratie en vergoeding

Exenatide is geregistreerd voor de behandeling van DM2 in combinatie met metformine en/of een sulfonyleureumderivaat indien

Abstract

Damoiseaux RAMJ. New drugs for type 2 diabetes mellitus. *Huisarts Wet* 2009;52(5):233-5.

Three new drugs that augment the effect of incretins have recently been approved for the treatment of type 2 diabetes. Incretins are intestinal hormones that increase the level of insulin and decrease the level of glucagon. Two of these drugs, sitagliptin and vildagliptin, are administered orally and have been approved for combination therapy with other oral antihyperglycaemic agents. The third drug, exenatide, is administered parentally and may be an alternative to insulin if oral agents are inadequately effective. Although these agents have less effect than existing drugs, they are an option if existing drugs are not tolerated or are contraindicated. Currently too little is known about the side-effects of these drugs to determine their place in the treatment of type 2 diabetes.

men met maximaal verdraagbare doseringen van deze orale middelen geen adequate glykemische controle bereikt.

Bij het schrijven van dit artikel was nog geen besluit genomen over de vergoeding van exenatide. Exenatide wordt subcutaan toegediend en de begin dosering is tweemaal per dag 5 microgram binnen 60 minuten voorafgaand aan de ochtend- en avondmaaltijd. Men kan de dosis zo nodig ophogen tot tweemaal per dag 10 microgram. Ook zijn er ontwikkelingen waarbij exenatide slechts eenmaal per week hoeft te worden toegediend. Zelfcontrole, zoals bij insulinothérapie, is niet nodig.⁷

Plaatsbepaling

DPP-4-remmers zijn minder effectief dan metformine of de sulfonylureumderivaten. Sitagliptine en vildagliptine zijn dan ook pas een optie als combinatietherapie met metformine of een sulfonylureum derivaat onvoldoende effect heeft, als de patiënt een van deze twee middelen niet verdraagt of als ze gecontra-indiceerd zijn. Dit is vergelijkbaar met de thiazolidinedionen. Deze groep heeft echter enkele ernstige bijwerkingen op cardiovasculair gebied en onlangs heeft men ook een verhoogde kans op botbreuken aangetoond.¹⁰

De bijwerkingen van de DPP-4-remmers zijn voornamelijk mild, maar men heeft er nog niet veel ervaring mee. Zeker gezien de verhoogde kans op infecties moeten we alert blijven op bijwerkingen. De prijs van deze nieuwe middelen is vergelijkbaar met die van de thiazolidinedionen, maar ligt veel hoger dan de middelen van eerste keus volgens de NHG-Standaard.

Exenatide is mogelijk een alternatief voor insuline als men met metformine en/of een sulfonylureum derivaat geen goede glykemische controle kan bereiken. De voordelen zijn gewichtsreductie en het feit dat zelfcontrole niet nodig is. Wat de gewichtsreductie betreft moeten we wel een slag om de arm houden omdat misselijkheid als bijwerking vaak voorkomt. Ook de melding van ernstige bijwerkingen noopt tot voorzichtigheid. Men heeft nog weinig ervaring met dit middel en de prijs is nog aanzienlijk hoger dan die van insuline.

Met de huidige kennis zullen huisartsen de DPP-4-remmers en exenatide niet veel voorschrijven. Het vergelijkend onderzoek met de standaardtherapie betreft tot nu toe alleen 'non-inferiority'-onderzoeken. Daarbij kijkt men alleen of het middel niet minder is dan de standaardbehandeling. We komen dan niet te weten of een nieuwe behandeling mogelijk beter is. Men kiest vaak voor deze onderzoeksopzet omdat men dan minder patiënten hoeft in te sluiten. We kunnen dan ook alleen zeggen dat het effect van de DPP-4-remmers niet minder is dan dat van de standaardbehandeling. Bij nieuwe middelen zijn de bijwerkingen echter vaak nog onvoldoende bekend. Een middel dat op een dergelijke manier is onderzocht, zou dan ook wel eens gewoon slechter kunnen zijn dan de tot nu gebruikte standaardbehandeling, juist vanwege nog onbekende bijwerkingen.

Of de DPP-4-remmers en exenatide een plaats krijgen in de herziene versie van de NHG-Standaard Diabetes mellitus is aan de werkgroep. Ook hier is voorzichtigheid op zijn plaats, zeker gezien de historie met pioglitazon.^{11,12}

Literatuur

- 1 Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes. Systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007;298:194-206.
- 2 Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergenhoff K, Lech CL. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No. CD006739.
- 3 Farmacotherapeutisch rapport sitagliptine bij de indicatie diabetes mellitus type 2. www.cvz.nl.
- 4 Rosenstock J, Kim SW, Baron MA, Camisasca RP, Cressier F, Couturier A, et al. Efficacy and tolerability of initial combination therapy with vildagliptin and pioglitazone compared with component monotherapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:175-85.
- 5 Farmacotherapeutisch rapport vildagliptine bij de indicatie diabetes mellitus type 2. www.cvz.nl.
- 6 Anonymus. Three new drugs for type 2 diabetes. *Drug Ther Bull* 2008;46:49-52.
- 7 Farmacotherapeutisch rapport exenatide bij de indicatie diabetes mellitus type 2. www.cvz.nl.
- 8 Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL, Guan X, Bowlus CL, Holcombe JH, et al. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. *Curr Med Res Opin* 2008;24:275-86.
- 9 CFH-rapport 08/-- exenatide, herbeoordeling. www.cvz.nl.
- 10 Loke YK, Singh S, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ* 2009;180:32-9.
- 11 Rutten GEHM, De Grauw WJC, Nijpels G, Goudswaard AN, Uitewaal PJM, Van der Does FEE, et al. NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2. *Huisarts Wet* 2006;49:137-52.
- 12 NHG, afdeling Richtlijnontwikkeling en Wetenschap. Update NHG-Standpunt Rosiglitazon en pioglitazon (samenvatting). *Huisarts Wet* 2008;51:37.