

# Vinger aan de pols bij nieuwe antidiabetica

De steeds groter wordende diabetespopulatie heeft ertoe geleid dat fabrikanten inmiddels een uitgebreid arsenaal aan nieuwe antidiabetica in de markt hebben gezet. Een overzicht van deze medicatie.

Auteurs

**Marloes Dankers,  
Paul Geels,  
Ruud Coolen van Brakel**

Nederland telde in 2011 ruim 830.000 diabetespatiënten, van wie ongeveer 90% patiënten met diabetes mellitus type 2 (DM2), en dit aantal stijgt nog steeds [1]. Niet zo verwonderlijk dus dat veel geneesmiddelfabrikanten nieuwe geneesmiddelen voor de behandeling van DM2 ontwikkelen. Naast de dipeptidylpeptidase-4-remmers (DPP-4-remmers) en glucagon-like peptide 1-agonisten (GLP-1-agonisten), zijn sinds 2013 ook de natrium-glucose-cotransporter 2-remmers (SGLT-2-remmers) beschikbaar. De DPP-4-remmers en GLP-1-agonisten werken op het incretinesysteem. GLP-1 en *glucagon dependent insulinotropic peptide* (GIP) zijn de belangrijkste hormonen van dit systeem. De darmen geven GLP-1 en GIP af als respons op voedsel. GLP-1 en GIP verhogen de productie en afgifte van insuline in de pancreas als de glucoseconcentraties normaal of verhoogd zijn. Daarnaast daalt de uitscheiding van glucagon. Beide effecten leiden tot een verlaging van het bloedglucosegehalte. Het enzym DPP-4 hydrolyseert GLP-1 en GIP binnen enkele minuten tot onwerkzame producten [2-5].

## GLP-1-agonisten

GLP-1-agonisten (ook wel GLP-1-analogen of incretinemimetica genoemd) zijn synthetische analogen van humaan GLP-1. Toediening van GLP-1-agonisten gebeurt subcutaan.

GLP-1-agonisten werken glucoseafhankelijk.

Een gevolg hiervan is dat GLP-1-agonisten geen tot weinig hypoglykemieën veroorzaken. GLP-1-agonisten verlagen het HbA1c met ongeveer 11 mmol/mol ten opzichte van placebo [3]. De effecten op micro- en macrovasculaire complicaties en mortaliteit zijn onbekend. De studies naar de effecten op harde eindpunten verschijnen de komende jaren. GLP-1-agonisten veroorzaken een vertraagde maaglediging, waardoor de snelheid van opname van glucose afneemt. Daarnaast verminderen ze de eetlust en stimuleren ze het verzadigingsgevoel [6]. Beide effecten leiden tot een gewichtsafname van 2 kg in vergelijking met placebo [3].

De meest voorkomende bijwerkingen van GLP-1-agonisten zijn gastro-intestinale klachten, zoals misselijkheid en braken. De laatste jaren is er veel discussie over een mogelijk verband tussen GLP-1-agonisten en pancreatitis/pancreascarcinoom. In maart 2014 hebben het European Medicines Agency (EMA) en de Food and Drug Administration (FDA) een gezamenlijk statement gepubliceerd, waarin ze uiteenzetten dat er momenteel onvoldoende bewijs is voor een causaal verband tussen het gebruik van GLP-1-agonisten en het optreden van pancreatitis/pancreascarcinoom. Aan gezien er weinig (langetermijn)onderzoek is, blijven de instanties het risico wel bewaken [7].

## DPP-4-remmers

DPP-4-remmers blokkeren het enzym DPP-4 en vertragen daarmee de afbraak

EMA EN FDA  
BLIJVEN HET  
RISICO OP  
PANCREATITIS  
BIJ GLP-1-  
AGONISTEN  
BEWAKEN

van humaan GLP-1 en GIP. Dit leidt tot een HbA1c-verlaging van gemiddeld 7-9 mmol/mol vergeleken met placebo. Aangezien DPP-4-remmers glucoseafhankelijk werken, hebben ze een laag risico op hypoglykemieën. Alleen bij toevoeging aan sulfonylureum-derivaten of insuline is het risico op hypoglykemieën verhoogd vergeleken met placebo. DPP-4-remmers veroorzaken een gewichtstoename van 0,7 kg ten opzichte van placebo [3].

De effectiviteit van DPP-4-remmers op diabetesgerelateerde eindpunten is onbekend. Wel zijn er in 2013 twee studies verschenen naar de cardiovasculaire veiligheid van alogliptine en saxagliptine. Uit beide studies

## Verskil niet significant

De SAVOR TIMI-53-studie includeerde 16.492 DM2-patiënten, die gedurende een mediane periode van 2,1 jaar behandeld werden met saxagliptine of placebo. De geïncludeerde patiënten waren bekend met cardiovasculaire aandoeningen, of behoorden tot een risicogroep voor cardiovasculaire aandoeningen.

De primaire samengestelde uitkomstmaat was cardiovasculaire sterfte, niet-fataal myocardinfarct en niet-fataal ischemisch cerebrovasculair accident (CVA). Dit eindpunt trad op bij 7,3% in de saxagliptinegroep, versus 7,2% bij de placebo-groep. Dit verschil was niet statistisch significant [8].

De EXAMINE-studie onderzocht alogliptine bij 5380 patiënten met DM2 en een recente ziekenhuisopname voor acuut coronair syndroom gedurende een mediane follow-up van achttien maanden. Het primaire eindpunt van de studie was een samenvoeging van de mortaliteit als gevolg van cardiovasculaire oorzaken, niet-fataal myocardinfarct en niet-fataal CVA.

Alogliptine was niet-inferieur aan placebo met betrekking tot het primaire eindpunt (11,3% bij alogliptine versus 11,8% bij placebo;  $p < 0,001$  voor non-inferioriteit). Alogliptine was niet superieur aan placebo ( $p = 0,32$ ) [9].



bleek dat deze middelen het cardiovasculaire risico niet verhogen vergeleken met placebo. Ze waren echter ook niet cardioprotectief (zie kaders) [8, 9].

Voor DPP-4-remmers geldt net als voor GLP-1-agonisten dat er discussie is over het risico op pancreatitis en pancreascarcinoom. Uit de SAVOR TIMI-53- en EXAMINE-studie bleek geen verhoogd risico. Het onder GLP-1-agonisten beschreven standpunt van het EMA en de FDA dat er momenteel onvoldoende bewijs is voor een causaal verband, geldt ook voor de DPP-4-remmers [7].

Een belangrijk veiligheidsaspect dat uit de SAVOR TIMI-53-studie naar voren kwam, was een verhoogd risico op (ziekenhuisopnamen als gevolg van) hartfalen in vergelijking met placebo (3,5% versus 2,8%,  $p = 0,007$ ) [8]. In de EXAMINE-studie is het risico op hartfalen niet apart beschreven. Of er een daadwerkelijk causaal verband is tussen saxagliptine en hartfalen en of dit als een klasse-effect van DPP-4-remmers valt te beschouwen, is onderwerp van onderzoek.

### SGLT-2-remmers

SGLT-2-remmers werken niet via het incretinesysteem. Deze middelen grijpen aan op de natrium-glucose-cotransporter 2 (SGLT-2) in de nieren. Blokkade van deze transporter leidt tot verminderde terugresorptie van glucose naar het bloed, waardoor er meer glucose-excretie in de urine plaatsvindt en de bloedglucosespiegel daalt [10]. Volgens een

FORXIGA (DAPAGLILOZINE) GRIJPT AAN OP DE NATRIUM-GLUCOSE-COTRANSPORTER 2 (SGLT-2) IN DE NIEREN, WAARDOOR DE TERUGRESORPTIE VAN GLUCOSE NAAR HET BLOED VERMINDERT.

OF ER EEN CAUSAAL VERBAND IS TUSSEN SAXAGLIPTINE EN HARTFALEN, WORDT ONDERZOCHT

## IVM-video voor in FTO

Angst voor hypoglykemieën en gewichtstoename zijn naast spuitangst veel genoemde redenen om van het NHG-stappenplan af te wijken. Wat zijn de opties als je echt niet uitkomt met metformine, gliclazide en insuline?

Het Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik heeft in september 2014 een audiovisueel journaal gepubliceerd, waarin deze vraag wordt opgeroepen en beantwoord. Het journaal bespreekt de eigenschappen van de nieuwe bloedglucoseverlagende middelen. Drie experts – internist, huisarts en praktijkondersteuner – reageren vervolgens op een casus, waarin het medicamenteuze stappenplan ontoereikend (b)lijkt.

Het journaal is met name bedoeld voor het farmacotherapieoverleg (FTO) en te bekijken via <http://medicijnbalans.nl/video/50394>.

recente meta-analyse verlagen SGLT-2-remmers het HbA1c met 0,6% (=6,6 mmol/mol) in 24 weken ten opzichte van placebo [11]. Het werkingsmechanisme van SGLT-2-remmers geeft geen aanleiding tot hypoglykemieën. Het geïnduceerde calorieverlies leidt samen met een milde diurese tot een lichte afname van het lichaamsgewicht en de bloeddruk. Of SGLT-2-remmers een gunstig effect hebben op micro- en macrovasculaire complicaties en mortaliteit is nog onduidelijk. Het bijwerkingenprofiel van SGLT-2-remmers kenmerkt zich door urogenitale infecties en bijwerkingen die gerelateerd zijn aan volumedepletie. Gebruik van dapagliflozine is daarnaast in verband gebracht met een verhoogd risico op borst-, blaas- en prostaatumoren [12-14]. Het artikel van Lareb (zie pagina 16 in dit blad) gaat verder in op de gemelde bijwerkingen van SGLT-2-remmers.

### Plaats in de praktijk

Wat is de plaats van DPP-4-remmers, GLP-1-agonisten en SGLT-2-remmers in de huisartsenpraktijk? De NHG-Standaard *Diabetes mellitus type 2* uit 2013 geeft een

stappenplan voor de medicamenteuze behandeling van DM2 [3]:

- stap 1: start met metformine;
- stap 2: voeg een sulfonylureumderivaat (voorkeur voor gliclazide) toe;
- stap 3: voeg NPH-insuline toe.

Alleen als er zwaarwegende redenen zijn om van dit stappenplan af te wijken, kan een arts kiezen voor één van de overige middelen.

Naast DPP-4-remmers en GLP-1-agonisten zijn dat acarbose, pioglitazon en repaglinide.

Het NHG raadt gebruik van SGLT-2-remmers vooralsnog af [3]. De nieuwe middelen worden niet in alle gevallen vergoed.

Informatie over de precieze vergoedingsvoorwaarden is onder andere te vinden op [www.medicijnbalans.nl](http://www.medicijnbalans.nl). ■

Marloes Dankers (apotheker), Paul Geels (niet-praktiserend specialist ouderengeneeskunde) en Ruud Coolen van Brakel werken bij het Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik aan het project MedicijnBalans ([www.medicijnbalans.nl](http://www.medicijnbalans.nl)), dat actuele en objectieve informatie over nieuwe geneesmiddelen biedt. Correspondentie: [m.dankers@medicijngebruik.nl](mailto:m.dankers@medicijngebruik.nl).

Zie voor de literatuurreferenties: [pw.nl](http://pw.nl).

## Uitgebreid arsenaal aan nieuwe middelen

	op de markt	(nog) niet beschikbaar
<b>DPP-4-remmers</b>	linagliptine (Trajenta) linagliptine/metformine (Jentadueto) saxagliptine (Onglyza) saxagliptine/metformine (Komboglyze) sitagliptine (Januvia) sitagliptine/metformine (Janumet) vildagliptine (Galvus) vildagliptine/metformine (Eucreas)	alogliptine (Vipidia) alogliptine/metformine (Vipdomet) alogliptine/pioglitazon (Incrasyn)
<b>GLP-1-agonisten</b>	exenatide BID* (Byetta) exenatide QW* (Bydureon) liraglutide (Victoza) lixisenatide (Lyxumia)	albiglutide (Eperzan) dulaglutide (Trulicity)
<b>SGLT-2-remmers</b>	canagliflozine (Invokana) canagliflozine/metformine (Vokanamet) dapagliflozine (Forxiga) dapagliflozine/metformine (Xigduo) empagliflozine (Jardiance)	

Overzicht van nieuwe bloedglucoseverlagende middelen in Nederland. Dulaglutide heeft in september 2014 een positief registratieadvies gekregen. Alogliptine (inclusief combinatiepreparaten) en albiglutide zijn beide geregistreerd, maar (nog) niet beschikbaar in Nederland.

\*BID: tweemaal daagse toediening, QW: wekelijkse toediening.

DE NIEUWE  
ANTIDIABETICA  
WORDEN  
NIET IN ALLE  
GEVALLEN  
VERGOED

## Literatuur

- 1 Baan CA (RIVM), Poos MJJC (RIVM), Uiters E (RIVM), Savelkoul M (RIVM). Hoe vaak komt diabetes mellitus voor en hoeveel mensen sterven eraan? In: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: RIVM, <<http://www.nationaalkompas.nl>> Nationaal Kompas Volksgezondheid\Gezondheidstoestand\Ziekten en aandoeningen\Endocriene, voedings- en stofwisselingsziekten en immuunstoornissen\Diabetes mellitus, 20 maart 2014.
- 2 KNMP. Bloedglucoseverlagende middelen. In: Informatorium Medicamentorum. Geraadpleegd via [www.knmp.kennisbank.nl](http://www.knmp.kennisbank.nl); 20 okt 2014.
- 3 Rutten GEHM, De Grauw WJC, Nijpels G, Houweling ST, Van de Laar FA, Bilo HJ et al. NHG-standaard Diabetes mellitus type 2 (derde herziening). Huisarts Wet 2013;56(10):512-525.
- 4 Mentlein R, Gallwitz B, Schmidt WE. Dipeptidyl-peptidase IV hydrolyses gastric inhibitory polypeptide, glucagon-like peptide-1(7-36)amide, peptide histidine methionine and is responsible for their degradation in human serum. Eur J Biochem 1993 Jun 15;214(3):829-35.
- 5 Drucker DJ. Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes. Diabetes Care 2003 Oct;26(10):2929-40.
- 6 Zorginstituut Nederland. Orale bloedglucoseverlagende middelen. In: Farmacotherapeutisch kompas. Geraadpleegd via [www.farmacotherapeutischkompas.nl](http://www.farmacotherapeutischkompas.nl); 20 okt 2014.
- 7 Egan AG, Blind E, Dunder K, de Graeff PA, Hummer BT, Bourcier T et al. Pancreatic safety of incretin-based drugs -- FDA and EMA assessment. N Engl J Med 2014 Feb 27;370(9):794-7.
- 8 Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2013 Oct 3;369(14):1317-26.
- 9 White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2013 Oct 3;369(14):1327-35.
- 10 Chao EC, Henry RR. SGLT2 inhibition -- a novel strategy for diabetes treatment. Nat Rev Drug Discover 2010 Jul;9(7):551-9.
- 11 Monami M, Nardini C, Mannucci E. Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. Diabetes Obes Metab 2014 May;16(5):457-66.
- 12 EMA. SmPC dapagliflozine. Versie 16 jul 2014.
- 13 EMA. SmPC canagliflozine. Versie 4 sep 2014.
- 14 EMA. SmPC empagliflozine. Versie 16 jun 2014.