

# Nieuwe orale antidiabetica

Een groot deel van de patiënten met diabetes mellitus type 2 krijgt tabletten om de bloedglucose te verlagen. De laatste jaren zijn er aardig wat nieuwe middelen bij gekomen. **Wat moet je als verpleegkundige weten over deze orale antidiabetica?**

tekst **Mariska van Sprundel** fotografie **IStock**

**V**an de ruim één miljoen Nederlanders met diabetes mellitus type 1 of 2 slikken 536.000 mensen orale antidiabetica (OAD). Nog eens 140.000 doen dat in combinatie met insuline.<sup>1</sup> In België, waar diabetes relatief ongeveer evenveel voorkomt, krijgt 80% van de diabetespatiënten OAD.<sup>2</sup> Medicatie is noodzakelijk als het mensen met diabetes type 2 niet lukt om de bloedglucose te verlagen met

lichaamsbeweging en evenwichtige voeding. In dat geval overweegt een arts altijd eerst OAD voor te schrijven. De tabletten werken op verschillende manieren. Ze:

- stimuleren de insulineproductie en/of
- verminderen de ongevoeligheid voor insuline en/of
- remmen de glucagonproductie en/of
- vertragen de opname van glucose vanuit de darm en/of
- verhogen de eliminatie van glucose via de urine.<sup>3</sup>

‘Een pilletje slikken is een stuk minder belastend dan insuline spuiten. Maar gemak is natuurlijk niet het enige argument waarom we eerst OAD voorschrijven en pas later insuline’, zegt endocrinoloog Frank Nobels, diensthoofd Endocrinologie in het OLVZ in Aalst. Bij bijna de helft van de verstrekte OAD gaat het om het middel metformine.<sup>4</sup> Dat geeft in tegenstelling tot insuline geen kans op

[lees verder op pagina 36](#)

## THIAZOLIDINEDIONEN (TZD'S) / GLITAZONEN

### Wat

Pioglitazon. Nederland: Actos®, Competact®, Pioglitazon®, België: Actos®

### Werking

TZD's vergroten de insulinegevoeligheid van cellen in spieren, vetweefsel en lever. Daarmee verminderen ze de insulineresistentie. De medicijnen werken in op de gentranscriptie. Het brengt genen die cellen gevoelig maken voor insuline meer tot expressie, terwijl het de genen die resistent maken voor insuline juist remt. Pioglitazon wordt alleen gebruikt als monotherapie, als de patiënt geen metformine of een sulfonyleureumderivaat verdraagt. Meestal wordt het voorgeschreven als drievoudige orale

combinatietherapie en niet in combinatie met insuline, vanwege een verhoogd risico op hartfalen.

### Contra-indicaties

Hartfalen, leverstoornissen.

### Bijwerkingen

Veelal toename in gewicht, waarbij de vetverdeling verandert van visceraal naar perifere vet. Bij vrouwen lijken de medicijnen meer atypische fracturen in de extremiteiten te geven. Daarnaast geeft het medicijn kans op oedeemvorming. Bij patiënten met hartfalen is er daarom kans op hartdecompensatie door vochtretentie. ‘Men vermoedt ook dat TZD's het risico op blaaskanker licht verhogen’, aldus Nobels. ‘Waarschijnlijk hebben ze zo veel neveneffecten omdat ze de

gentranscriptie beïnvloeden op een aantal onverwachte plaatsen.’

### Interacties

Er is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik van medicijnen die vochtretentie kunnen veroorzaken (bv. NSAID's) in verband met het risico op hartfalen.

### Inname

Eén keer per dag 's ochtends innemen. Kan tijdens of na de maaltijd, maar op een lege maag mag ook.

### Aandachtspunten

Wees alert bij ouderen, vanwege een risico op hartfalen. Men start altijd met de laagste dosis en verhoogt deze geleidelijk. Het maximale effect kan zes tot acht weken op zich laten wachten.



## SULFONYLUREUMDERIVATEN

### Wat

Nederland: tolbutamide (Tolbutamide<sup>®</sup>, Rastinon<sup>®</sup>), glibenclamide (Glibenclamide<sup>®</sup>, Daonil<sup>®</sup>), gliclazide (Gliclazide<sup>®</sup>, Diamicon<sup>®</sup>), glipizide (Glibenese<sup>®</sup>), glimepiride (Amaryl<sup>®</sup>, Glimepiride<sup>®</sup>).  
België: glibenclamide (Daonil<sup>®</sup>, Euglucon<sup>®</sup>), gliclazide (Gliclazide<sup>®</sup>, Diamicon<sup>®</sup>, Uni-diamicon<sup>®</sup>), glimepiride (Glimepiride<sup>®</sup>, Amarylle<sup>®</sup>), glipizide (Glibenese<sup>®</sup>, Minidiab<sup>®</sup>), gliquidon (Glurenorm<sup>®</sup>).

### Werking

SU-derivaten stimuleren de pancreas om meer insuline af te geven. Ze blokkeren de kaliumkanalen in het membraan van de bètacellen wat er via een reeks intracellulaire processen toe leidt dat bètacellen meer insuline uitscheiden. De verschillende

SU-derivaten worden ingedeeld naar werkingsduur (kort/lang). Doorgaans worden de kortwerkende middelen als eerste aan metformine toegevoegd.

### Contra-indicaties

Leverstoornissen, nierstoornissen, hartfalen.

### Bijwerkingen

Door het stimulerend effect op de insulinesecretie is er risico op hypoglykemie en gewichtstoename, vooral bij de langwerkende middelen. 'Er is lichte verontrusting of deze middelen cardiovasculair volledig veilig zijn', zegt Nobels. 'Er zijn aanwijzingen dat ze ook kunnen binden aan de kaliumkanalen in het hart. Het is niet verkeerd om ze te gebruiken, maar ze beginnen wat van hun pluimen te verliezen.'

### Interacties

Verhoogd risico op hypoglykemie bij combinatie met antibacteriële sulfamiden, zoals sulfamethoxazol en sulfadiazine.

### Inname

Drie keer per dag 20 tot 30 minuten voor het eten.

### Aandachtspunten

Houd rekening met het optreden van hypo's, zeker bij ziekte en bij ouderen. Een patiënt die niet eet, griep heeft of braakt, moet - in overleg met de arts - stoppen met het medicijn. Mensen met SU-derivaten hebben zelden een eigen glucosemeter en kunnen dus zelf geen controle uitvoeren bij ziekte. Wegens het risico op hypoglykemie dient gebruik van het middel onderbroken te worden bij patiënten die nuchter moeten zijn voor operatie of onderzoek.



## MEGLITINIDEN / GLINIDEN

### Wat

Repaglinide. Nederland: Repaglinide® (diverse fabrikanten) en NovoNorm®, België: NovoNorm® of Repaglinide®

### Werking

Gliniden verhogen de productie van insuline in de pancreas. Het werkingsmechanisme van repaglinide komt overeen met dat van sulfonyleureumderivaten. Gliniden stimuleren de bètacellen in de pancreas tot insuline-afgifte door de ATP-afhankelijke kaliumkanalen in het membraan van de bètacellen te blokkeren. Repaglinide werkt veel korter dan de sulfonyleurea. Het wordt voornamelijk voorgeschreven aan patiënten voor wie regelmatig eten een probleem is, bijvoorbeeld door hun

werkzaamheden, om bij hen de kans om hypoglykemie te verkleinen.

### Contra-indicaties

Leverstoornissen.

### Bijwerkingen

Door de snelle werking geeft dit geneesmiddel minder vaak hypoglykemie dan de sulfonyleureumderivaten, maar het blijft mogelijk, evenals gewichtstoename. Patiënten met nierinsufficiëntie mogen het middel gebruiken, omdat gliniden volledig in de lever gemetaboliseerd worden tot inactieve metabolieten.

### Interacties

Repaglinide is een substraat van het enzym CYP2C8. Gelijktijdig gebruik

met gemfibrozil (een CYP2C8-remmer) zorgt voor een zwaar versterkte bloedglucoseverlagende werking van repaglinide.

### Inname

Drie keer per dag maximaal dertig minuten voor de maaltijd.

### Aandachtspunten

Het middel werkt zeer snel en kort (ongeveer twee uur). Inname vlak voor de maaltijd is daarom belangrijk. Wegens het risico op hypoglykemie dient gebruik van het middel, net zoals bij sulfonyleurea, onderbroken te worden bij patiënten die nuchter moeten zijn voor operatie of onderzoek.

## SGLT2-REMMERS

### Wat

Nederland: dapagliflozine (Forxiga®), canagliflozine (Invokana®), empagliflozine (Jardiance®)  
België: canagliflozine (Invokana®)

### Werking

SGLT2-remmers remmen de natrium-glucose-cotransporter 2 (SGLT2), het transporteiwit dat betrokken is bij het reabsorberen van glucose in de nieren. Het effect is dat het lichaam de glucose uit de nieren niet opnieuw opneemt, maar uitscheidt met de urine. Daardoor neemt de glucoseplasma-spiegel af. Verlies van glucose via de urine leidt tot gewichtsreductie. Er is ook een verminderde zoutreabsorptie

die leidt tot lichte bloeddrukdaling. De producten geven weinig hypoglykemie. SGLT2-remmers worden toegevoegd aan de behandeling als metformine, sulfonyleureumderivaten en/of insuline onvoldoende effectief zijn. Ze worden ook wel als monotherapie voorgeschreven als patiënten metformine niet verdragen.

### Contra-indicaties

Nierinsufficiëntie.

### Bijwerkingen

De impact op de langetermijncomplicaties van diabetes zijn nog onbekend. Ook zijn er nog geen gegevens over de cardiovasculaire veiligheid.

De meest voorkomende bijwerkingen zijn genitale schimmelinfecties.

### Interacties

Bij patiënten met risico op volume-depletie, zoals patiënten die diuretica gebruiken en ouderen, kunnen SGLT2-remmers dehydratie bevorderen.

### Inname

Eén keer per dag voor de eerste maaltijd.

### Aandachtspunten

Wees alert op omstandigheden die kunnen leiden tot vochtverlies (zoals warm weer). Gebruik van SGLT2-remmers leidt tot osmotische diurese met een toename van het urinevolume.

hypoglykemie en gewichtstoename. Nog een belangrijke reden: het is wetenschappelijk vastgesteld dat metformine op de lange termijn micro- en macrovasculaire complicaties helpt voorkomen.<sup>5</sup>

### Nieuwe medicijnen

Sinds de introductie van metformine in de jaren 50 zijn er een hoop OAD bij gekomen.<sup>6,7</sup> Helemaal nieuw zijn de SGLT2-remmers, die inwerken op de

nieren in plaats van op de darm of pancreas.<sup>6</sup> In Nederland en België zijn ze net op de markt. Ook relatief nieuw, sinds 2007, zijn de DPP-4-remmers. Over het Onglyza® (saxagliptine), wat tot deze klasse behoort, was onlangs nog ophef vanwege een mogelijk verhoogd risico op hartfalen.<sup>8</sup> Adviseurs van de Amerikaanse Food and Drug Administration beoordeelden het risico als acceptabel. Een andere studie naar DPP-4-remmer Vipidia®

(alogliptine) toonde geen verhoogd risico op hartfalen aan. Momenteel loopt er nog een studie met Januvia® (sitagliptine). Toch is er geen terughoudendheid om de middelen te gebruiken, volgens Nobels. 'Ze worden steeds meer voorgeschreven omdat ze gebruiksvriendelijk zijn: er is nauwelijks kans op hypo's, dus de patiënt hoeft niet in zijn vinger te prikken.'<sup>9</sup>

De ruime keuze in OAD is fijn voor de patiënt, die daardoor een behande-



## (ALFA)GLUCOSIDASEREMMERS

### Wat

Acarbose. In zowel Nederland als België verkrijgbaar als Glucobay®.

### Werking

Alfa-glucosidaseremmers vertragen de afbraak van complexe koolhydraten tot glucose en andere monosacchariden doordat ze het enzym alfa-glucosidase remmen. Alfa-glucosidase-remmers zijn sacchariden. Ze binden aan het enzym, dat daardoor minder actief koolhydraten kan verteren. Dit vertraagt de splitsing en de opname van glucose vanuit de darm. Het medicijn voorkomt pieken in de bloedsuikerspiegel na de maaltijd. Acarbose wordt niet meer of nau-

welijks gebruikt vanwege de matige werkzaamheid en de bijwerkingen.

### Contra-indicaties

Leverstoornissen, hartfalen, inflammatoire darmziekten, intestinale obstructie.

### Bijwerkingen

Winderigheid, darmkrampen en diarree. Omdat de dunne darm minder glucose opneemt in het bloed, komt er glucose terecht in de dikke darm. Deze wordt gemetaboliseerd door de daar aanwezige microben, wat leidt tot darmrommelingen.

### Interacties

Er is kans dat acarbose de resorptie van andere geneesmiddelen vermindert.

### Inname

Drie keer per dag. De tabletten vlak voor de maaltijd innemen met water óf aan het begin van de maaltijd fijn kauwen en doorslikken.

### Aandachtspunten

De winderigheid en andere darmproblemen zijn hinderlijk, maar onschadelijk voor de patiënt. Acarbose voorkomt alleen pieken in de bloedglucose na de maaltijd: het heeft geen effect op de bloedglucosespiegel van een nuchtere patiënt. De middelen remmen namelijk niet de gluconeogenese die 's nachts plaatsvindt in de lever.

## DPP-4 REMMERS / GLIPTINEN

### Wat

Nederland en België: sitagliptine (Januvia®), linagliptine (Trajenta®), vildagliptine (Galvus®), saxagliptine (Onglyza®), alogliptine (Vipidia®).

### Werking

DPP-4-remmers blokkeren het enzym dipeptidylpeptidase IV (DPP-4). Dit enzym breekt normaal incretines af, hormonen zoals GLP-1 (glucagon-like-peptide-1) die in de darm worden uitgescheiden na een maaltijd. Incretines stimuleren de bètacellen in de pancreas om insuline af te geven. Tegelijkertijd remmen incretines de afgifte van glucagon door de alfa-cellen in de pancreas, waardoor de lever geremd wordt in het vrijmaken van glucose uit glycogeen. Het derde

effect is vertraging van de maaglediging. Door de afbraak van incretines te remmen, verhogen DPP-4-remmers de concentraties werkzame eigen incretines. DPP-4-remmers worden alleen gebruikt als monotherapie als de patiënt geen metformine of een SU-derivaat verdraagt.

### Contra-indicaties

Leverstoornissen, nierinsufficiëntie.

### Bijwerkingen

Belangrijke bijwerkingen en de effecten op lange termijn zijn niet bekend. Mogelijk is de kans op luchtweginfecties en allergische reacties iets verhoogd en geeft het middel een (zeer klein) risico op pancreatitis. De remmers veroorzaken geen significante

hypoglykemie of verandering in het lichaamsgewicht.

### Interacties

De werkzaamheid van de middelen neemt mogelijk af bij gelijktijdig gebruik met CYP3A4/5-inductoren, zoals rifampicine, carbamazepine, dexamethason, fenobarbital en fenytoïne.

### Inname

Eén keer per dag tijdens of na de maaltijd (vildagliptine 2 x per dag).

### Aandachtspunten

Controle van de leverfunctie vóór en tijdens de behandeling is belangrijk. Bij het optreden van matige tot ernstige nierinsufficiëntie moet de dosis vermindert worden.

ling op maat kan krijgen. Maar met al die middelen is het voor zorgverleners soms lastig om door de bomen het bos te zien, beaamt Nobels. Voor artsen die ze voorschrijven, maar ook voor verpleegkundigen, omdat alle middelen hun eigen bijwerkingen en aandachtspunten hebben. Daarom op deze pagina's een overzicht van de meest gebruikte OAD.

#### Met dank aan:

Frank Nobels, diensthoofd Endocrinologie in het Onze-Lieve-Vrouwenziekenhuis in Aalst en medisch adviseur van de werkgroep diabetesverpleegkundigen NVKVV; Jan Vanelven, diabetesverpleegkundige in het Universitair Ziekenhuis Antwerpen en Djoeke Kunnen, praktijkverpleegkundige somatiek bij Zorggroep Almere.

lees verder op pagina 39

### POSTER

Van de kaders op deze pagina's hebben we een poster gemaakt, om op te hangen of te bewaren. Je vindt deze op [www.nursing.nl/downloads](http://www.nursing.nl/downloads).



## BIGUANIDEN

### Wat

Metformine (diverse fabrikanten).  
Nederland: merkloos, België:  
Glucophage®, Metformax®,  
Metformine®.

### Werking

Metformine heeft verschillende effecten.  
De belangrijkste: vermindering van de  
glucosevrijstelling door de lever.

### Contra-indicaties

Leverfunctiestoornissen, nierinsufficiën-  
tie, fors alcoholgebruik, hartfalen.

### Bijwerkingen

Gastro-intestinale klachten zoals win-  
derigheid, buikpijn, diarree en/of een  
metaalsmaak in de mond. Verminderde  
eetlust. Deze klachten treden minder op  
bij langzame verhoging van de dosering.

### Interacties

Gelijktijdige toediening van jodiumhou-  
dende contrastmiddelen met metfor-  
mine kan tot nierfalen leiden, waardoor  
een risico bestaat op lactaatacidose.  
Het is belangrijk om op de dag van toe-  
diening van deze middelen de behan-  
deling met metformine te onderbreken.  
Pas weer starten als de nierfunctie na  
48 uur niet is verstoord.

### Inname

Eén tot drie keer per dag tijdens of na  
de maaltijd.

### Aandachtspunten

Metformine kent vaak heftige maag-  
darmklachten net na de start met het  
middel. Na een paar dagen moeten de  
bijwerkingen afnemen. Gebeurt dat  
niet, raadpleeg dan de arts.

## INCRETINEMIMETICA / GLP-1 ANALOGEN

### Wat

Nederland en België: exenatide (Bydureon® en Byetta®), liraglu-  
tide (Victoza®), lixisenatide (Lyxumia®). Alleen in België: albiglutide  
(Eperzan®).

### Werking

De middelen zijn analogen van het incretinehormoon GLP-1 (gluca-  
gon-like peptide-1). De analogen binden aan de GLP-1-receptor in de  
pancreas. Dat is het signaal voor de bètacellen om meer insuline af  
te geven aan het bloed, en voor de alfacellen om minder glucagon  
uit te scheiden. Daarnaast vertragen ze de maaglediging. In tegen-  
stelling tot endogeen GLP-1 worden de analogen niet afgebroken  
door het enzym DPP-4. Met GLP-1 analogen wordt een hogere GLP-1  
spiegel bereikt dan met DPP-4-remmers. Alhoewel GLP1-analogen  
subcutaan worden geïnjecteerd, staan ze hier toch vermeld vanwege  
de combinatie met orale medicatie bij diabetes mellitus type 2.

### Contra-indicaties

Nierinsufficiëntie.

### Bijwerkingen

Misselijkheid, braken en diarree. Geeft geen hypoglykemie op zich,  
maar in combinatie met een SU-derivaat of insuline kan dit wel, zoals  
geldt voor alle OAD. In dat geval moet de dosis van het SU-derivaat of  
insuline omlaag.

### Interacties

Geen noemenswaardige interacties.

### Toediening

Hoe vaak en wanneer verschilt per middel: er zijn middelen die 2 x per  
dag ingespoten moeten en andere slechts 1 x per week. Punt van aan-  
dacht is dat de middelen door vertraging van de maaglediging de snel-  
heid kunnen verminderen waarmee orale medicatie wordt opgenomen.  
Patiënten die antibiotica slikken moeten hun tablet een uur voor toedie-  
ning van de injectie innemen (enkel bij de kortwerkende GLP-1 analogen).

### Aandachtspunten

Om de bijwerkingen te verminderen, kun je de patiënt de volgende tips  
geven: minder volumineus eten, langzamer eten, stop met eten bij verza-  
digd gevoel. Stoppen met roken kan ook helpen. De neveneffecten gaan  
voorbij, maar consulteer een arts bij blijvende klachten.

#### Bronnen:

- 1 Stichting Farmaceutische Kengetallen. Therapietrouw bij diabetes 82%. Pharmaceutisch Weekblad, jaargang 149, Nr 46. 13 november 2014.
- 2 Van der Heijden J ea. Gezondheidsenquête 2013. Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid.
- 3 Website Diabetescentrum UZ Leuven. Behandeling > Orale antidiabetica. Geraadpleegd op 5 mei 2015.
- 4 Stichting Farmaceutische Kengetallen. Helpt orale antidiabetica is metformine. Pharmaceutisch Weekblad, jaargang 147, Nr 22. 31 mei 2012.
- 5 Holman R. Metformin as first choice in oral diabetes treatment: the UKPDS experience. Journées annuelles de diabétologie de l'Hôtel-Dieu, 2007, p 13-20.
- 6 Farmacotherapeutisch Kompas
- 7 Belgisch centrum voor farmacotherapeutische informatie
- 8 Diabetesvereniging Nederland. Berichtgeving over diabetesmedicijn Onglyza (saxagliptine). Datum laatste wijziging: 21 april 2015
- 9 Mijn patiënt gebruikt Onglyza®: wat nu? Nursing.nl 23 april 2015.  
- Farmacotherapeutisch Kompas: www.fk.cvz.nl  
- Belgisch centrum voor farmacotherapeutische informatie: www.bcfli.be