

Glitazones: een nieuwe behandeling voor diabetes type 2

Wens J. Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen
Minerva, oktober 2000, volume 29, nummer 10 - pg. 162-164

Bespreking van FONSECA V, R OSENSTOCK J, PATWARDHAN R, SALZMAN A. Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. A randomised controlled trial. JAMA 2000;283:1695-1701.

Minerva Kort biedt u korte commentaren op publicaties die door de redactie van Minerva zijn geselecteerd. Interessante en voor huisartsen relevante studies die niet direct in een ruimer kader kunnen of moeten worden besproken, krijgen een plaats in deze rubriek. Iedere selectie wordt kort samengevat en van enkele regels commentaar voorzien door een referent. De redactie van Minerva wenst u veel leesgenot.

De studie heeft tot doel om het effect van een behandeling met metformine alleen te vergelijken met een combinatietherapie waarbij hooggedoseerd metformine (2,5 g) wordt gegeven samen met het nieuwe rosiglitazone bij diabetes type 2 patiënten gedurende een half jaar. Het studieopzet is placebogecontroleerd en dubbelblind waarbij 348 patiënten uit 36 Amerikaanse diabetescentra worden gerandomiseerd in drie groepen: metformine + placebo (n=116); metformine + 4 mg rosiglitazone (n=119) of metformine + 8 mg rosiglitazone (n=113). Voor randomisatie bedraagt de nuchtere glycemie 216 mg/dl (12 mmol/l), is het gemiddelde HbA1c 8,8 % en de gemiddelde Body Mass Index (BMI) 30,1 kg/m².

De verschillende uitkomsten verbeterden met toenemende dosissen rosiglitazone. De nuchtere glycemie daalde met 39,8 mg/dl (2,2 mmol/l) in de groep met 4 mg rosiglitazone en met 52,9 mg/dl (2,9 mmol/l) in de groep behandeld met 8 mg rosiglitazone. Het HbA1c daalde met 1% respectievelijk 1,2% (waar de controlegroep een stijging kende van 0,45%) (p steeds <0,001). Wel bleek een dosisafhankelijke gewichtstoename (0,7 kg respectievelijk 1,9 kg, steeds met p<0,0001) en een toename van de cholesterolparameters. Totaal cholesterol steeg met 20,5 mg/dl respectievelijk 23,2 mg/dl ten opzichte van de placebogroep (p<0,0001), het HDL-cholesterol vertoonde 3,0 mg/dl respectievelijk 3,9 mg/dl toename ten opzichte van de placebogroep (p<0,0002) en het LDL-cholesterol 17,8 mg/dl respectievelijk 20,5 mg/dl toename ten opzichte van de placebogroep (p<0,0001). Toediening van rosiglitazone bleek veilig: vermeende bijwerkingen kwamen even vaak voor in de drie randomisatiegroepen. Er konden geen ECG-afwijkingen worden vastgesteld in de rosiglitazonegroepen en leverafwijkingen kwamen evenmin voor in de groepen behandeld met rosiglitazone.

Staat de behandeling van diabetes op een keerpunt? Reeds meer dan twintig jaar worden type 2 diabetespatiënten behandeld met sulfamiden of metformine, al dan niet in combinatie. Het effect van een intensieve behandeling met deze geneesmiddelen werd onomstotelijk aangetoond in de UKPDS¹⁻³. Thans zitten er verschillende nieuwe geneesmiddelen in de figuurlijke diabetespijlnij. Twee totaal verschillende groepen medicijnen zullen binnenkort trachten om de diabetespatiënt beter te vrijwaren van complicaties dan nu het geval is: enerzijds zijn er de metiglinides, anderzijds de thiazolidinediones (waaronder het door de FDA goedgekeurde rosiglitazone). Metiglinides zijn eigenlijk onmiddellijke pancreasstimulatoren die zorgen voor een snelle en kortdurende vrijstelling van insuline uit de β -cellen waardoor voornamelijk de postprandiale glycemiewaarden dalen. Thiazolidinediones worden ook wel insuline "sensitisers" genoemd omdat zij de perifere gevoeligheid voor insuline aanzienlijk doen toenemen. Eerder kwam deze laatste groep in een

minder gunstig daglicht via het troglitazone, dat zijn FDA-label miste door het optreden van ernstige en fatale leverafwijkingen.

De voorliggende RCT toont aan dat op korte termijn (26 weken therapie) het toevoegen van een thiazolidinedione aan een hoge dosis metformine (2,5 g per dag) kan bijdragen tot het verlagen van de nuchtere glycemie en het HbA1c. In de studiepopulatie dienen slechts zeven metforminepatiënten bijkomend te worden behandeld met 8 mg rosiglitazone om na 26 weken een HbA1c < 7,0% te bereiken (NNT=7). Dit lijkt erg gunstig.

De effecten van beide geneesmiddelen lijken elkaar dan ook in de gunstige zin te versterken: waar hoge dosissen metformine de hepatische gluconeogenese verminderen (met vooral effect op de nuchtere glycemie), zal het rosiglitazone de insulinegevoeligheid in de perifere weefsels optimaliseren en daardoor de globale glucosebelasting verlagen, ook postprandiaal. De significante verhoging van de verschillende cholesterolfracties heeft geen invloed op de ratio totaal/HDL-cholesterol, die een betere voorspeller zou zijn voor cardiovasculaire outcome⁴. De waargenomen gewichtstoename wordt toegeschreven aan een verhoogde opstapeling van energie in het subcutane vetweefsel, wat evenmin zou leiden tot verhoogd cardiovasculair risico.

Toch blijven er nog enkele vragen onbeantwoord. Enerzijds staat het behandelen in monotherapie met deze nieuwe farmaca buiten de wetenschappelijke discussie, anderzijds zijn de langetermijneffecten natuurlijk nog niet bekend.

Belangenvermenging/financiering: De studie werd gefinancierd door SmithKline Beecham Pharmaceuticals. J Rosenstock heeft financiële banden met diverse farmaceutische firma's, waaronder de sponsor van deze studie.

Literatuur

1. WENS J, VERMEIRE E, VAN DRIEL M. The United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: onderzoeksozset. [Huisarts Nu \(Minerva\) 1999;28\(3\):122-4.](#)
2. WENS J. Duiding: "Intensieve behandeling van diabetes type 2". [Huisarts Nu \(Minerva\) 1999;28:125-6.](#) Bespreking van: UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998;352:837-53.
3. WENS J. Duiding: "Intensieve behandeling van obese diabetes type 2 patiënten". Huisarts Nu (Minerva) 1999;28:127-8. Bespreking van: UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998;352:854-65.
4. CRIQUI MH, GOLOMB BA. Epidemiologic aspects of lipid abnormalities. Am J Med 1998;105:48S-57S