

MEDICAMENTEUZE THERAPIE VAN DIABETES TYPE 2: VEELBELOVEND

Het diabeteslandschap evolueert razendsnel. Enkele jaren geleden konden we maar dromen van medicamenteuze therapie bij diabetes type 2 waarmee we volledig normale suikerspiegels zouden kunnen bereiken (of een HbA1c van minder dan 5,7% wat het HbA1c van mensen zonder diabetes is). Met de medicaties die de komende jaren op de markt zullen verschijnen, wordt er verwacht dat dit voor sommige personen met diabetes type 2 een werkelijkheid zal kunnen worden. Aanvullend op een vorig artikel uit Diabetes Info (januari 2024), waarin een overzicht werd gegeven van de huidige medicatie), wordt met dit artikel een blik geworpen op de toekomst.

dr. Eugénie Van Mieghem, Arts in opleiding Inwendige Geneeskunde, UZ Antwerpen
Prof. dr. Christophe De Block, endocrinoloog, UZ Antwerpen



DIABETES TYPE 2: ACHTERGROND

Diabetes type 2 treft wereldwijd 10,5% van alle volwassenen. Verschillende processen kunnen bijdragen tot het ontwikkelen van diabetes type 2 met name het ontwikkelen van insulineresistentie waardoor de spieren en vetcellen minder glucose kunnen opnemen uit het bloed, alsook de uitputting van insuline-aanmakende bètacellen van de alvleesklier. Er wordt daarnaast ook relatief een teveel aan glucagon aangemaakt, waardoor de lever meer glucose gaat vrijstellen. Bovendien ontstaat er een verhoogde heropname van glucose door de nieren. Een ander belangrijk proces binnen de ontwikkeling van diabetes type 2 is het verliezen van het incretine-effect. Incretines zijn darmhormonen die vrijkomen na het eten van een maaltijd en die de suikerspiegels mee helpen controleren.



In de behandeling van diabetes zijn leefstijlmaatregelen (gezonde voeding, voldoende beweging) belangrijk. Als er medicatie gestart moet worden, verkiest men de laatste jaren om medicatie voor te schrijven die niet alleen de suiker verlaagt, maar die ook een beschermend effect heeft op hart en nieren. De twee klassen van medicijnen die een duidelijk voordeel hebben kunnen aantonen zijn GLP-1-analogen en SGLT-2-inhibitoren. In een vorig artikel van Diabetes Info (01/2024) werden deze medicaties reeds besproken. GLP-1-analogen bootsen de werking na van het incretinehormoon GLP-1. Dit incretine heeft meerdere effecten: het stimuleert de aanmaak van insuline, onderdrukt de glucagonproductie, het vertraagt de maaglediging en heeft een remmend effect op de eetlust. SGLT-2-inhibitoren voorkomen de heropname van suiker ter hoogte van de nieren. Zoals al eerder vermeld zijn dit processen die bij diabetes type 2 ook duidelijk verstoord zijn.



NIEUWE MEDICAMENTEUZE THERAPIEËN VOOR DIABETES TYPE 2

MEDICATIE OP BASIS VAN DARMHORMONEN

In de tussentijd zijn de GLP-1-analogen (of de incretinemimetica) goed ingeburgerd bij diabetes type 2 (denk aan Ozempic®, Trulicity®, Bydureon®, Rybelsus®). Maar het GLP-1 is niet het enige incretine dat aanwezig is in het lichaam: na een maaltijd worden ook andere hormonen aangemaakt met als belangrijkste incretine, het glucose-afhankelijk insulintroop peptide of GIP. Men onderzoekt de laatste jaren of door meerdere van deze soort hormonen te combineren, de gunstige effecten nog kunnen worden vergroot. Het effect van de verschillende darmhormonen die in de toekomstige medicaties worden verwerkt is samengevat in Figuur 1 (zie pagina 11).

COMBINATIE VAN GIP EN GLP-1: BV. TIRZEPATIDE

Tirzepatide (Mounjaro®) is een gecombineerde GIP/GLP-1-analoog dat als een injectie éénmalig per week wordt toegediend. Het is op heden nog niet op de Belgische markt, maar wel al goedgekeurd door het Europees geneesmiddelenagentschap. Het heeft een beter effect op de glycemiecontrole en ook een beter effect op het gewicht dan placebo, insulinterapie en zelfs semaglutide (Ozempic®), de meest krachtige GLP-

1-analoog momenteel op de markt. De gemiddelde reductie in HbA1c met tirzepatide 15 mg schommelt tussen de 2,1 en 2,6% na 40 weken behandeling en bijna de helft van de personen met diabetes type 2 in deze studies kon zelf een HbA1c behalen onder de 5,7%. Bij gebruik van de laagste dosis (5 mg wekelijks) zien we ook dalingen in HbA1c van 1,9 tot 2,2%. Ook op het gewicht zien we gunstige effecten: met de hoogste dosis 11-14% gewichtsverlies en met de laagste dosis 8-9%, ten opzichte van 7% met semaglutide 1.0 mg (Ozempic). De meest frequent gerapporteerde neveneffecten zijn maag-darmproblemen zoals misselijkheid, braken, diarree en constipatie. Deze lijken niet vaker voor te komen dan bij de GLP-1-analogen die reeds op de markt zijn. Net als de GLP-1-analogen lijkt tirzepatide een gunstig effect te hebben op risicofactoren voor hart- en vaatandoeningen zoals bloeddruk en cholesterol. Of het ook het aantal hartinfarcten of beroertes kan doen dalen, wordt nog nader onderzocht in studies die personen op lange termijn opvolgen onder deze behandeling.

COMBINATIE VAN GLUCAGON, GIP EN GLP-1: BV. RETATRUTIDE

Glucagon wordt vaak als de tegenpool van insuline beschouwd. Alhoewel het dus tegenstrijdig lijkt om dit hormoon toe te voegen bij diabetes, zien we dat glucagon toch gunstige effecten kan hebben. Dit door het verminderen van de eetlust, het verhogen van

het energieverbruik waardoor gewichtsverlies kan optreden, maar vooral door de insuline-aanmakende cellen van de alvleesklier te stimuleren. Het zou ook vervetting van de lever of leversteatose tegengaan. Retatrutide, dat éénmaal per week in een injectie moet toegediend worden en momenteel volop in ontwikkeling is, combineert drie darmhormonen waardoor de gunstige effecten worden opgeteld en het glucoseverhogend effect van de glucagon uitgebalanceerd wordt door de glucoseverlagende effecten van GLP-1 en GIP. De voorlopige klinische studies zijn gebeurd met als vergelijking placebo of liraglutide (GLP-1-analoog), waarbij retatrutide een belangrijkere reductie in HbA1c en in gewicht kon bewerkstelligen met name -2,0% en -16,9% respectievelijk bij de hoogste dosis retatrutide (12 mg) na 24 weken. Gerapporteerde nevenwerkingen zijn gelijkaardig aan de gekende bijwerkingen van medicaties van deze klasse. Voorlopig is er nog niet onderzocht of retatrutide effectiever is dan tirzepatide voor de glycemische controle of het gewicht in mensen, maar in proefdierstudies lijkt dit alleszins wel het geval te zijn.

ORALE NON-PEPTIDE GLP-1-ACTIVATOREN: DANUGLIPRON EN ORFORGLIPRON

Bovenstaande medicaties die gebaseerd zijn op darmhormonen worden peptide-gebaseerde medicamenten genoemd op basis van hoe deze medicaties zijn opgebouwd. De laatste jaren wordt onderzocht of in de plaats van een volledige peptidehormoon te moeten

“De toekomst van de medicatie voor diabetes type 2 ziet er veelbelovend uit.”

ontwikkelen, er enkel gebruik kan worden gemaakt van een kleine molecule om de GLP-1-receptor te activeren. Deze worden non-peptide GLP-1 receptor activatoren genoemd. Het grote voordeel van deze kleine moleculen is dat deze oraal (via de mond) kunnen ingenomen worden en veel beter door het darmstelsel worden opgenomen dan de orale semaglutide (Rybelsus®, GLP-1-analoog). Hierdoor kunnen deze nieuwe medicaties wel met de voeding ingenomen worden. De studies zijn ook veelbelovend: met orforglipron zien we een gemiddelde -2,1% vermindering in HbA1c en een -10,1 kg gewichtsreductie na 26 weken behandeling.

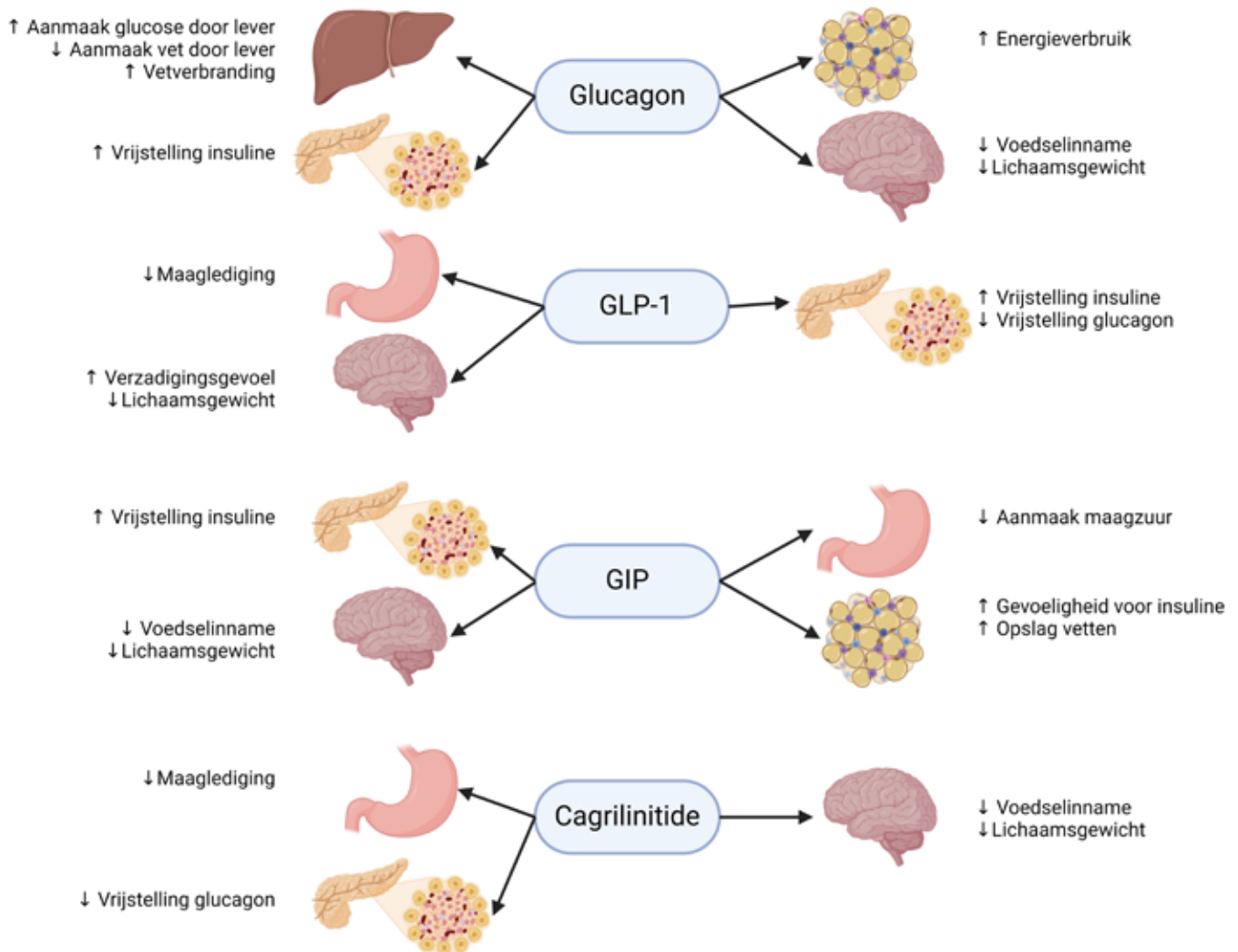
CAGRILINTIDE-SEMAGLUTIDE

Amyline is een hormoon dat wordt aangemaakt door de insulineproducerende cellen van de alvleesklier en gelijktijdig met insuline wordt vrijgesteld als reactie op voedselinname. Het heeft een vertragend effect op de maaglediging en helpt het evenwicht tussen insuline en glucagon te regelen. Cagrilintide is een langwerkend amyline-analoog. Er is reeds in studies vergeleken wat het effect was van cagrilintide alleen of in combinatie met de GLP-1-analoog semaglutide (cagrisema) ten opzichte van semaglutide na 32 weken. Hierbij was duidelijk dat het toevoegen van cagrilintide

aan de semaglutide zorgde voor een grotere gewichtsafname dan semaglutide alleen, met name een gewichtsvermindering van gemiddeld -15,6% ten opzichte van -5,1% op diezelfde periode. Een toegevoegde waarde van cagrilintide op glycemiecontrole kon in deze studies niet bevestigd worden. De bijwerkingen die werden beschreven zijn ook maag-darmproblemen. In de studies met cagrisema werden bij 58% van de patiënten klachten van misselijkheid, constipatie, diarree of braken gerapporteerd.

WEKELIJKSE INSULINETHERAPIE

Naast hogervermelde nieuwe medicatie, wordt er ook onderzocht of de basale (langwerkende) insulinertherapie versimpeld kan worden door éénmalige injectie per week met een ultralangwerkend insuline. Uit de studies met de insuline icodec blijkt dat met een wekelijkse injectie een even goede glycemische controle kan bekomen in vergelijking met het dagelijks inspuiten van de insuline glargine U100 (of Lantus®). Tijdens de studies zijn er niet meer hypoglycemies vastgesteld bij de wekelijkse langwerkende insuline dan de dagelijkse. Zo zou men in de toekomst het aantal insuline-injecties bij een persoon met diabetes type 2 die enkel basale insuline nodig heeft, kunnen reduceren van 365 naar 52 per jaar.



Figuur 1: werkingmechanisme van medicatie met effect op darmhormonen

BESLUIT

De toekomst van de medicatie voor diabetes type 2 ziet er veelbelovend uit. In opvolging van de reeds goed gekende GLP-1-analogen zullen er de komende jaren tal van andere medicaties op de markt komen met een effect op de darmhormonen. De resultaten die geboekt worden met deze medicaties zijn zeer overtuigend: voor het eerst zullen er met deze medicatie mogelijk personen met diabetes type 2 in staat zijn om een normale glycemie te bekomen, wat mogelijk ook de kans op langetermijnscomplicaties gunstig zou kunnen beïnvloeden. Let wel, normale suikerspiegels staat niet gelijk aan 'genezing' en levenslange behandeling van diabetes met aandacht voor gezonde voeding en levensstijl blijft noodzakelijk. Het blijft ook afwachten wanneer de nieuwe medicatiesoorten juist op de markt zullen zijn en wie ervoor in aanmerking zal komen (ook rekening houdende met beschikbaarheid en eventuele terugbetalingscriteria).