

Multifactoriële behandeling van diabetes mellitus type 2

Belaagd aan alle zijden

Diabetes mellitus type 2 gaat gepaard met vele complicaties. De samenhangende ziektebeelden vereisen een multifactoriële aanpak. In dit artikel wordt de medicamenteuze behandeling van comorbiditeit bij diabetes mellitus type 2 beschreven met nadruk op de geneesmiddelenkeuzes en de effecten van geneesmiddelen voor de behandeling van comorbiditeit.



Joëlle A. Erkens, PHARMO Instituut, Utrecht

Olaf H. Klungel, Afdeling Farmaco-epidemiologie & Farmacotherapie, Utrecht Institute of Pharmaceutical Sciences, Universiteit Utrecht

Ronald P. Stolk, Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijngeneeskunde, Universitair Medisch Centrum Utrecht

Diederick E. Grobbee, Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijngeneeskunde, Universitair Medisch Centrum Utrecht

Hubert G.M. Leufkens, Afdeling Farmaco-epidemiologie & Farmacotherapie, Utrecht Institute of Pharmaceutical Sciences, Universiteit Utrecht

Diabetes mellitus type 2 is een belangrijk probleem voor de volksgezondheid, zowel door de epidemische omvang als door de ernstige gevolgen en comorbiditeit van deze ziekte voor de individuele patiënten. Diabetes mellitus type 2 is geassocieerd met macrovasculaire complicaties (hartinfarct, herseninfarct, perifere vaatlijden) en microvasculaire complicaties (retinopathie, nefropathie, neuropathie). Deels kan het verhoogde risico verklaard worden doordat diabetes mellitus type 2 samengaat met verschillende andere cardiovasculaire risicofactoren, ook wel het 'metabool syndroom' genoemd.

Farmacotherapie van een ziekte in aanwezigheid van andere ziekten komt regelmatig voor in de klinische praktijk en is vaak nodig om optimale zorg te verzekeren. De effectiviteit van geneesmiddelen in gerandomiseerde gecontroleerde klinische studies wordt doorgaans aangetoond in een geselecteerde patiëntengroep die minder comorbiditeit heeft dan patiënten die de geneesmiddelen in de klinische praktijk gebruiken. Gegevens over effectiviteit van farmacotherapie bij patiënten die meerdere geneesmiddelen krijgen en ook in specifieke subpopulaties ontbreken vaak.

De diabetespatiënten die ingesloten zijn in vele hypertensiestudies moeten voldoen aan een groot aantal in- en exclusiecriteria, en zijn dus niet erg representatief voor de gemiddelde diabetespatiënt. Dit heeft tot gevolg dat de uitkomst van deze studies maar gelimiteerd gebruikt kan worden om te extrapoleren naar de hele populatie van patiënten met diabetes mellitus type 2.

De farmacotherapie van deze ziekten en van risicofactoren is gecompliceerder dan de behandeling van deze aandoeningen alleen. Het is nodig rekening te houden met verschillende factoren zoals intoleranties en interacties van geneesmiddelen, contra-indicaties en therapietrouw om patiënten met diabetes mellitus type 2 optimaal te kunnen behandelen.

Prevalentie van comorbiditeit

Diabetes mellitus type 2 is een ziekte die samengaat met vele complicaties. De kwaliteit van leven en de levensverwachting zijn verlaagd bij deze patiënten, zowel door factoren gerelateerd aan het verhoogde gehalte bloedsuiker als de aanwezigheid van cardiovasculaire risicofactoren en aandoeningen.

Veel patiënten met diabetes mellitus type 2 hebben ook hypertensie, dyslipidemie en obesitas en dit geeft een twee tot vier maal verhoogd risico op cardiovasculaire ziekten [2]. Het belangrijkste therapeutische doel op lange termijn is de preventie van micro- en macrovasculaire morbiditeit en mortaliteit door intensieve farmacotherapie van verschillende risicofactoren.

Met behulp van gegevens uit de dagelijkse praktijk in Nederland worden in dit artikel enkele onderwerpen toegelicht. In het Utrecht Diabetes Epidemiology Studies-project (UDES) werd het cardiovasculair geneesmiddelengebruik, de meest voorkomende comorbiditeit, bij patiënten met diabetes mellitus type 2 vergeleken met die van niet-diabeten [3]. Patiënten met diabetes mellitus type 2 hebben een grotere kans op het krijgen van cardiovasculaire ziekten, zelfs al verschillende jaren voor de behandeling van diabetes [4]. Verder

gebruikten deze patiënten vaker cardiovasculaire geneesmiddelen [relatief risico (RR) 1,28; 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI₉₅) 1,23-1,34] en hadden vaker ziekenhuisopnames voor cardiovasculaire ziekten [RR 1,54 (BI₉₅ 1,33-1,78)] na de start van orale antidiabetische therapie [5]. Deze resultaten zijn consistent met de duidelijke relatie tussen diabetes mellitus type 2 en cardiovasculaire ziekten en benadrukken het belang van intensieve behandeling van cardiovasculaire ziekten en risicofactoren bij patiënten met diabetes mellitus type 2.

Behandeling van comorbiditeit

De hoge prevalentie van cardiovasculaire ziekten en risicofactoren bij patiënten met diabetes mellitus type 2 geeft aan dat de farmacotherapie niet beperkt moet blijven tot verlaging van de bloedglucose.

Eerdere studies hebben aangetoond dat verbeterde glucosecontrole tot bijna normale waarden het risico op microvasculaire diabetische complicaties reduceert [6, 7]. De effecten van glykemische controle op macrovasculaire eindpunten blijven ter discussie [6]. Alleen sulfonylureumderivaten en metformine hebben aangetoond dat ze microvasculaire complicaties kunnen reduceren. Metformine heeft ook additionele voordelige effecten op het macrovasculaire risico [8, 9]. Biguanides

Het belangrijkste therapeutische doel op lange termijn is de preventie van micro- en macrovasculaire morbiditeit en mortaliteit

en thiazolidinedionderivaten hebben ook additionele niet-glykemische effecten zoals verlaging van lipiden, verhoging van fibrinolyse, verlaging van hyperinsulinemie en verbetering van de endotheelfunctie [8]. Omdat metformine en de thiazolidinedionderivaten primair aangrijpen op de cardiovasculaire risicofactoren zijn ze mogelijk effectiever voor de preventie bij patiënten met diabetes mellitus. Langdurige klinische onderzoeken zijn nodig om de effecten van deze geneesmiddelen op de uitkomsten zoals bijvoorbeeld myocardinfarct te bestuderen.

Gerandomiseerde klinische onderzoeken hebben aangetoond dat de behandeling van cardiovasculaire risicofactoren zoals hypertensie en hyperlipidemie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 het risico op →

Kernpunten

- Diabetes mellitus type 2 is geassocieerd met micro- en macrovasculaire complicaties.
- Deels kan dit verklaard worden door de aanwezigheid van het metabool syndroom in de betrokken patiënten.
- De behandeling van diabetes mellitus type 2 gecombineerd met de aanwezige risicofactoren en ziekten is daardoor zeer complex en gaat verder dan de behandeling van hypoglykemie alleen.

Erkens JA, Klungel OH, Stolk RP, Grobbee DE, Leufkens HGM. Belaagd aan alle zijden. Multifactoriële behandeling van diabetes mellitus type 2. *Pharm Weekbl* 2003;138(45):1574-1579.

Keywords

Cardiovascular diseases
Diabetes mellitus, non-insulin-dependent
Drug therapy
Metabolic syndrome X
Risk factors

Abstract

Attacks from all sides. Multifactorial treatment of diabetes mellitus type 2
Diabetes mellitus type 2 is associated with increased long-term macrovascular and microvascular complications, partly explained by the metabolic syndrome. Pharmacotherapy of several combined risk factors and diseases is more complicated than treatment of isolated risk factors and diseases. Drug treatment of diabetes mellitus type 2 with regard to co-morbidity and concomitant diseases are described in this article by using data from the UDES project and the PHARMO Record Linkage System. It is concluded that pharmacotherapy of diabetes mellitus type 2 patients goes beyond glycaemic control and that aggressive treatment of risk factors and diseases is important to prevent complications.

Correspondentie kan worden gericht aan
mevr. dr. J.A. Erkens, PHARMO Instituut, postbus 85222,
3508 AE Utrecht, e-mail joelle.erkens@pharmo.nl.

cardiovasculaire ziekten reduceert. Daarom zou de behandeling van cardiovasculaire ziekten en risicofactoren een sleutelrol moeten spelen in de behandeling van diabetes mellitus type 2.

Terecht worden zowel bloeddruk- als lipidenverlagende therapie benadrukt in klinische richtlijnen als belangrijke therapieën naast de bloedglucoseverlagende therapie bij patiënten met diabetes mellitus type 2. Ook zijn leefstijlinterventies zoals dieetbeperkingen, gewichtsafname, lichaamsbeweging en stoppen met roken belangrijke interventies die de incidentie van diabetescomplicaties kunnen reduceren. Stapsgewijze implementatie van gedragsmodificatie, geneesmiddeltherapie voor hyperglykemie, hypertensie, dyslipidemie en microalbuminurie [10] en de implementatie van antihypertensieve therapie in combinatie met het gebruik van acetylsalicylzuur [11] heeft positieve effecten laten zien.

Weinig andere multifactoriële interventies bij patiënten met diabetes mellitus type 2 zijn adequaat bestudeerd. In de Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) zijn geen verschillen in het voorkomen van cardiovasculaire complicaties gevonden bij vergelijking van behandeling met pravastatine en standaardzorg bij hypertensieve diabetespatiënten [RR 1,03 (BI95 0,86-1,22)] [12]. Recent heeft de MRC/BHF Heart Protection Study bewijs gepubliceerd over de positieve effecten van lipidenverlagende behandeling op mortaliteit en de cardiovasculaire morbiditeit, ook bij patiënten met diabetes mellitus [13]. Resultaten van de Anglo-Danish-Dutch Study of Intensive Treatment In People with Screen Detected Diabetes in Primary Care (ADDITION) zullen hopelijk meer duidelijkheid geven

over de effectiviteit van een intensieve multifactoriële interventie bestaande uit leefstijladvies, gebruik van acetylsalicylzuur en ACE-remmers bovenop de controle van bloedglucose, bloeddruk en cholesterol [14].

Het incrementele effect van de gecombineerde behandeling van hypertensie, hypercholesterolemie en hyperglykemie op het risico van cardiovasculaire complicaties moet nog bepaald worden. Scorefuncties die gebaseerd zijn op risicofuncties zijn ontwikkeld en kunnen artsen hulp bieden bij het schatten van cardiovasculaire risico's. Onafhankelijke risicofactoren van cardiovasculaire ziekten zoals bloedglucose, totale

Scorefuncties kunnen artsen hulp bieden bij het schatten van cardiovasculaire risico's

cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, diabetes mellitus, roken en leeftijd kunnen geïncordeerd worden in deze risicoscores. Met het gebruik van deze scores kan de waarschijnlijkheid bepaald worden dat een individu cardiovasculaire ziekten in een bepaalde tijdsperiode ontwikkelt. Door de waarde van een bepaalde risicofactor te variëren, kan de absolute risicoreductie berekend worden. Beslissingen omtrent de start van farmacotherapie kunnen afhangen van deze voorspelde risicoreducties.

Een beperking van deze voorspelde risicoreducties is de aanname dat het reduceren van een waarde van een zekere risicofactor door farmacotherapie proportioneel de ziekte reduceert. Deze assumptie is misschien niet gegrond indien geneesmiddelen meerdere effecten hebben die de voorspelde risicoreductie kan veranderen. Daarom moet het werkelijke effect van multifactoriële interventie op macrovasculaire complicaties en mortaliteit in toekomstige studies vastgesteld worden. Recent is er een artikel in het *BMJ* gepubliceerd over de 'poly-pil'-strategie, een tablet dat verschillende bestanddelen bevat om vier risicofactoren te reduceren (LDL, bloeddruk, homocystine, plaatjesfunctie) en het grote effect dat dit combinatiegeneesmiddel op de preventie van hartinfarcten en hersenbloedingen kan hebben bij patiënten met cardiovasculaire ziekten. Echter, dit moet eerst nog daadwerkelijk aangetoond worden.

Ondanks het toegenomen bewijs van de werkzaamheid van farmacotherapie met cardiovasculaire risicofactoren bij patiënten met diabetes mellitus type 2, blijft een substantieel aantal van deze patiënten met hypertensie of hypercholesterolemie onbehandeld, en bereiken veel behandelde patiënten hun streefwaarden van deze risicofactoren niet. Dit wordt ook bevestigd met de resultaten van het UDES-project. Registraties van bloeddruk en totaal cholesterol ontbreken vaak in de huisartsengegevens. De behandeling van hoge bloeddruk en cholesterol in de Nederlandse eerstelijnszorg, net als in andere landen, zijn in het algemeen niet in overeenstemming met de richtlijnen. In de Nederlandse populatie worden hypertensie en hypercholesterolemie voor een groot deel onderbehandeld. Verbetering van het management van

bloeddruk en lipidenwaarden is nodig om de omvang van cardiovasculaire ziekten bij patiënten met diabetes mellitus type 2 te reduceren. Deze multifactoriële benadering is een gecompliceerde en moeilijke taak voor artsen alleen.

Apothekers zouden daarom ook een rol moeten spelen in het optimaliseren van de behandeling van diabetes mellitus type 2. Naast de normale diabeteszorg door artsen, zouden apothekers de artsen kunnen ondersteunen met de verbetering van therapietrouw. Ze kunnen voorlichting geven aan patiënten over het doel van de behandeling, het toepassen van zelfmanagement en het gebruik van bloedglucosemeters. Afspraken over de samenwerking kunnen tot stand komen in de regelmatige FTO's. Naar aanleiding van een discussie op het recent gehouden FPZ-symposium 2003 'Contact' blijkt dat een goede afstemming tussen arts, apotheker, diabetesverpleegkundige en andere spelers in het veld nodig is met betrekking tot de zorg voor patiënten met diabetes mellitus [15].

Geneesmiddelkeuzes voor samenhangende ziekten

De laatste tijd is er veel aandacht voor de beste keuze van antihypertensieve geneesmiddelen voor de behandeling van patiënten met diabetes mellitus type 2. Antihypertensieve therapie kan een verschillend effect bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en bij niet-diabeten, omdat deze middelen ook effect hebben op lipidenprofielen, insulinesensitiviteit en glucosemetabolisme zoals thiazide diuretica en bètablokkers. Echter gerandomiseerde klinische studies hebben aangetoond dat therapie met diuretica en therapie met bètablokker even effectief zijn in de preventie van coronaire hartziekten, hartfalen en beroerte. Vaak is echter in de praktijk combinatietherapie nodig om hypertensie onder controle te krijgen. De extrapolatie naar de dagelijkse praktijk van het bewijs van een enkel geneesmiddel is daarom moeilijk.

Omdat bloeddrukverlaging waarschijnlijk een belangrijkere factor is bij de preventie van diabetische complicaties dan de geneesmiddelen die gebruikt zijn, bevelen de meeste richtlijnen het gebruik van bètablokkers en diuretica aan als eerste keuzemiddelen bij diabetes mellitus type 2, ondanks dat ze diabetogene effecten hebben.

Additionele positieve microvasculaire en cardio-protectieve effecten zijn geobserveerd bij het gebruik van ACE-remmers zoals een verbetering in insulinesensitiviteit en renale protectie. Deze geneesmiddelen worden daarom aanbevolen bij diabetes mellitus.

Andere gevolgen van geneesmiddelkeuzes voor de behandeling van comorbiditeit bij patiënten met diabetes mellitus type 2 zijn gerelateerd aan geneesmiddelgeïnduceerde hypo- of hyperglykemie. Geneesmiddelgeïnduceerde hypoglykemie wordt meestal veroorzaakt door insuline en sulfonylureumderivaten. Geneesmiddelen die niet gerelateerd zijn aan de behandeling van diabetes mellitus en die hypoglykemie kunnen veroorzaken zijn ACE-remmers, α -blokkers, lipidenverlagers en recombinant insulineachtige groeifactor [16-19]. Het is aangetoond in de HOPE-studie dat →

Grote maten: een vertrouwd adres

De 'grote-matenindustrie' is een booming business. Steeds meer Europeanen vallen in een grotere maat. "Tijdens de belangrijkste Europese kledingbeurs in Düsseldorf is er een gebouw volledig ingericht voor grote maten. Scandinavië en Duitsland zijn van oudsher voorlopers in die markt, maar we hebben in Nederland ook heel goede ontwerpers", vertelt Jolanda Hermens, eigenaresse van Adano Mode in Zutphen. Na jaren vertegenwoordigster in grote-matenmode te zijn geweest, begon ze vijf jaar geleden een eigen zaak. "Het is hard werken, maar erg leuk. We investeren echt in onze klanten.



Trekken tijd uit voor een advies, gaan op zoek naar iets specifiek als dat nodig is en vermaken vrijwel alles gratis. In een zaak als deze ben je veel intensiever bezig met klanten dan in een doorsnee modezaak. Mensen kunnen hier hun verhaal kwijt bij een kopje koffie, waarna we samen op zoek gaan naar een combinatie waarbij bijvoorbeeld een oedeemarm wordt bedekt of een dikkere hals wordt gecamoufleerd. Maar niet iedereen heeft een ziekte of probleem. Sommige klanten zijn gewoon fors en willen er toch leuk uit zien." Dankzij de persoonlijke aanpak heeft Adano Mode inmiddels een uitgebreide, zeer trouwe klantenkring. "Ik heb het afgelopen jaar echt geen euro uitgegeven aan reclame, mond-tot-mondreclame brengt voldoende mensen in de winkel. Dat bewijst toch dat je het goed doet. Sommige klanten komen hier wekelijks voor een kopje koffie en om even te kijken of er nog iets nieuws binnen is gekomen." Dat klinkt allemaal vrij exclusief. Is mooi zijn in een maatje meer alleen weggelegd voor mensen met een goed gevulde portemonnee? "Nee, dat moet juist voor iedereen bereikbaar zijn." En om dat te onderstrepen toont Jolanda Hermens een aantal betaalbare modellen die in geen enkele boetiek zouden misstaan.



SMS VERBETERT THERAPIETROUW BIJ DIABETES TYPE 2

Een SMS-service kan uitkomst bieden bij het bevorderen van therapietrouw bij chronische aandoeningen zoals diabetes mellitus. Therapietrouw is gedefinieerd als de mate waarin een werkelijke dosering overeenkomt met het voorschrift. Een lage therapietrouw is nog steeds een veelvoorkomend probleem bij farmacotherapie. Met name bij chronische aandoeningen, zoals diabetes mellitus type 2 of beter gezegd het metabool syndroom, is er sprake van een lage therapietrouw. Dit heeft gevolgen op korte termijn, zoals een onvoldoende controle van de glucosespiegel, maar vergroot ook het risico op de langetermijncomplicaties die karakteristiek zijn voor dit syndroom.

Meestal nemen patiënten hun medicatie niet met opzet niet in. Men vergeet het simpelweg. Een interventie zoals een sms (*short message service*) op een mobiele telefoon zou uitkomst kunnen bieden. In een oriënterend onderzoek heeft de vakgroep Farmaco-epidemiologie van de faculteit Farmaceutische Wetenschappen van de Universiteit Utrecht in samenwerking met Lilly Nederland bekeken of een dergelijke interventie de therapietrouw bij diabetes mellitus type 2 bevordert.

Ook werd beoordeeld of deze manier van herinneren als plezierig en nuttig wordt ervaren. Deelnemers aan dit onderzoek waren diabetespatiënten die behandeld werden met een thiazolidinedion in combinatie met metformine en/of een sulfonylureumderivaat. Aan dit onderzoek deden 21 patiënten mee; 10 patiënten kregen twee maanden lang eenmaal per dag op een zelfgekozen tijdstip een sms toegestuurd, de overige patiënten dienden als controlegroep. Er werden drie telefonische interviews afgenomen, één voorafgaande aan het onderzoek, één halverwege en één na afloop van het onderzoek.

Alhoewel statistische significantie niet kan worden bepaald in deze oriënterende studie, leek de therapietrouw in de sms-groep te verbeteren. In de controlegroep bleef deze ongeveer gelijk of daalde zelfs licht. De meeste patiënten zagen het sms-bericht niet zozeer als een herinnering voorafgaand aan inname van de tablet maar als een controle achteraf ('Heb ik mijn medicatie inderdaad ingenomen?'). Zij vonden het ontvangen van een sms op hun mobiele telefoon in het algemeen niet vervelend of irritant. Ongeveer de helft van de patiënten uit de sms-groep zou een herinneringsservice willen blijven gebruiken.

Huck Chuang, Pieter Drost, Universiteit Utrecht

ACE-remmers het risico op het ontstaan van diabetes mellitus verlagen [20]. Resultaten van de LIFE-studie laten verder zien dat ten opzichte van bètablokkers A_2 -antagonisten een lager risico geven op diabetes mellitus [21]. De mogelijke verhoogde kans op hypoglykemie moet natuurlijk goed afgewogen worden tegen het langetermijneffect, namelijk lagere kans op het ontwikkelen van diabetes mellitus.

Naast bètablokkers en diuretica kan hyperglykemie veroorzaakt worden door geneesmiddelen zoals corticosteroiden, niacine, pentamididine, sympathomimetica

*Het koppelen van gegevens
zou een belangrijke bijdrage kunnen
leveren aan de verbetering van diabeteszorg*

en geslachtshormonen. Recent zijn er ook associaties gevonden met proteaseremmers en atypische antipsychotica.

Het is belangrijk voor artsen en apothekers dat ze zich bewust zijn van deze effecten op het glucose-metabolisme. Artsen moeten echter niet ontmoedigd worden om deze middelen te gebruiken omdat de voordelen waarschijnlijk zwaarder wegen dan de potentiële risico's van het discontinueren van de therapie.

Besluit

Diabetes mellitus is een belangrijk maatschappelijk gezondheidsprobleem, niet alleen door de ziekte zelf maar ook vaak als resultaat van de complicaties. In de toekomst moet de behandeling voor diabetes mellitus type 2 gericht zijn op de individuele patiënt. Verschillende interventies zijn beschikbaar om de diabeteszorg in de eerstelijns te verbeteren.

Grote cohorten van patiënten met diabetes mellitus type 2 in de eerstelijns zijn nodig om de effecten van farmacotherapie te bepalen in relatie tot belangrijke patiëntuitkomsten zoals micro- en macrovasculaire complicaties. Ter illustratie hebben we in dit artikel gekozen om bepaalde onderwerpen toe te lichten met studies die gebaseerd waren op gegevens uit de dagelijkse praktijk, in dit geval uit het UDES-project. In het UDES-project gaf de combinatie van routinematig verzamelde gegevens in de eerstelijnszorg meer inzicht in de behandeling van diabetes mellitus type 2 en zijn complicaties. De meeste studies van het UDES-project waren gebaseerd op apotheekgegevens en hospitalisatie-data verkregen van de PHARMO database. Het koppelen van gegevens van huisartsen en klinisch-chemische laboratoria aan die van apotheken en ziekenhuisopnamen zou vele toekomstige farmaco-epidemiologische vraagstukken kunnen oplossen. Ook zal het een belangrijke bijdrage kunnen leveren aan de verbetering van diabeteszorg en de kwaliteit van farmacotherapie in het algemeen ●