

# Gliclazide

A10BB09, juli 2024

## Indicatie

Behandeling van diabetes mellitus type 2 (DM2), indien onvoldoende resultaat van leefstijlinterventies zoals lichamelijke inspanning en dieetaanpassingen. (1,2)

## Standpunt Ephor en samenvatting

**Gliclazide** wordt binnen de sulfonylureumderivaten als middel van voorkeur geadviseerd voor de behandeling van diabetes mellitus type 2 wegens aangetoonde effectiviteit bij ouderen, relatief gunstig bijwerkingenprofiel, klein interactiepotentieel en gebruiksgemak. Met gliclazide is er meer praktijkervaring opgedaan bij ouderen het middel is onder een grotere groep ouderen onderzocht dan **tolbutamide**. **Glimepiride** wordt door Ephor niet geadviseerd.

### Dosering:

Gliclazide is beschikbaar in twee verschillende formuleringen:

- Tablet mga 30 mg en 60 mg (langwerkend, 1x /dag). Begindosis 30 mg 1x/dag bij het ontbijt; bij onvoldoende glykemische controle de dosering stapsgewijs (elke 2-4 weken) verhogen met 30 mg/dag tot max. 120 mg 1x/dag.
- Tablet mga 80 mg (middellangwerkend, 2-3dd). Een gebruikelijke startdosering is 80 mg 2x/dag 's ochtends en 's avonds, na 14 dagen zo nodig de dosering aanpassen tot 80 mg 1x/dag of tot max. 240 mg per dag in 3 doses.

1 tablet gliclazide 80 mg is qua effect equivalent aan 1 tablet gliclazide 30 mg. Combineren van de 2 formuleringen wordt afgeraden.

### Gebruiksgemak:

De 30 mg variant kan 1dd worden gedoseerd en moet in zijn geheel worden ingenomen. De 80 mg tabletten kunnen 2-3 dd worden gedoseerd en mogen eventueel in tweeën worden gebroken om de tablet gemakkelijker door te slikken. Beide varianten dienen te worden ingenomen met water kort voor of tijdens een maaltijd, ze mogen niet worden fijngemaakt of opgelost in water.(1,2)

### Stoppen van de medicatie:

Overweeg te stoppen of de dosis te verlagen bij gering geschatte resterende levensverwachting, kwetsbare ouderen met HbA1c  $\leq$  58 mmol/mol, ouderen met HbA1c  $\leq$  53 mmol/mol en bij ontwikkeling of progressie van kwetsbaarheid, bijwerkingen of comorbiditeit. Gliclazide kan geleidelijk worden afgebouwd of in één keer worden gestopt. Er zijn geen specifieke studies gevonden over het afbouwen/staken van gliclazide bij ouderen. (3)

**Ervaring:** het aantal in RCTs bestudeerde ouderen is: 277

### Effectiviteit:

Er is één RCT gevonden waarbij gliclazide wordt vergeleken met placebo bij ouderen. Gliclazide bleek bij een cross-over studie van 30 patiënten met gem. leeftijd 71,8 jaar significant effectiever in het verlagen van het HbA1C tov placebo (resp. HbA1C van 100 naar 73 mmol/mol en van 100 naar 80 mmol/mol,  $p < 0.03$ ), in beide groepen was er tevens een dieetinterventie. De postprandiale glucose daalde in de gliclazide groep/periode van 9,5 naar 7,1 mmol/L ( $p < 0.001$ ). In de placebogroep was dit niet significant. (4)

In een RCT uit 1994 werd het effect van gliclazide (n=11) met glibenclamide (n=11) vergeleken bij ouderen (>65 jaar, gem. 72 jaar, 18% vrouw). De effectiviteit na 1 en 6 maanden (HbA1c, nuchter glucose, orale glucosetolerantietest) bleek gelijkwaardig. (5)

In een grote Europese RCT werd bij 286 patiënten > 65 jaar gliclazide (n=135) vergeleken met glimepiride (n=151). Patiënten konden monotherapie krijgen met gliclazide/glimepiride, of het kon naast metformine of acarbose worden gestart. Beide middelen waren gelijkwaardig effectief in het verlagen van de HbA1c.

In een klinische trial werden patiënten >70 jaar (gem. 75,5 jaar, 53% vrouw) met matig gereguleerde DM2 geïncludeerd die enkel een SU-derivaat gebruikten. Patiënten werd gerandomiseerd in een groep waarbij de SU-derivaat dosering werd opgetitreerd (de titratiegroep: n= 85, waarvan n=49 met gliclazide) versus een groep waarbij er metformine werd bijgestart (de combinatiegroep: n=89, waarvan n=52 met gliclazide). Het andere SU-derivaat was glibenclamide. Het hypoglycemische effect van beide regimes was vergelijkbaar (daling van nuchter glucose en HbA1c).(7)

Er zijn recent meerdere cohortstudies gedaan naar de effecten van SU-derivaten op cardiovasculaire uitkomsten met wisselende resultaten. In 2 grote recente cohortstudies (8, 9) lijken SU-derivaten, maar specifiek ook gliclazide (8) een slechter cardiovasculair risicoprofiel te hebben dan metformine. Bij beide studies leek dit effect meer uitgesproken op hogere leeftijd. In een grote cohort studie (10) (n= 9876, waarvan n=221 gliclazidegebruikers, gem. 72,3 jaar) werden patiënten met DM2 en een doorgemaakt myocardinfarct vervolgd. Hieruit bleek gliclazide een vergelijkbaar cardiovasculair risicoprofiel te hebben als metformine.

#### **Bijwerkingen:**

De belangrijkste bijwerking is het risico op een hypoglycemie.

In een kleine RCT (n=22, gem. 72 jaar, 18% vrouw) bleek het risico op hypoglykemie evident groter bij gebruik van glibenclamide dan gliclazide (5), met 17 hypoglycemieën in de glibenclamide groep versus 4 in de gliclazide groep (P < 0,01).

In een RCT (6) (n=845, gem. 60.5 jaar, 49% vrouw) kwamen bij ouderen > 65 jaar (n=286) hypoglycemieën vaker voor bij glimepiride (9%) dan bij gliclazide (3,6%). Dit verschil was niet significant. In de jongere leeftijdsgroep (n=529) was dit verschil wel significant.

In een klinische trial (7) werd monotherapie met een SU-derivaat getitreerd tot de maximale dosering vergeleken met het toevoegen van metformine aan een lagere dosering SU-derivaat. Bij monotherapie met een SU-derivaat werden significant meer milde hypoglycemieën gezien dan bij combinatietherapie van een lagere dosering SU-derivaat met metformine bij ouderen (n=174, gem. 75.5 jaar, 53% vrouw) met p < 0.003, 6x in glibenclamide groep en 2x in gliclazide groep. In de metformine groep werden meer gastro-intestinale bijwerkingen (met name bij start van de therapie) gemeld.

**Interactiepotentieel:** klein (<5 relevante interacties met geneesmiddelgroepen, beoordeeld voor de gehele groep SU-derivaten)

#### **Farmacokinetiek:**

De farmacokinetische parameters veranderen niet significant bij ouderen (SmPC). Absorptie: 30 mg tablet: volledig geabsorbeerd, C<sub>max</sub>=6-12 uur, 80 mg tablet: tenminste 80% geabsorbeerd, C<sub>max</sub>=6-24 uur. Eenmaal daags doseren geeft werkzame plasmaconcentraties gedurende 24 uur. In de lever vrijwel volledig gemetaboliseerd, mogelijk door CYP2C19 en in mindere mate door CYP2C9, tot inactieve metabolieten. Eliminatie in de urine.

## **Uitgebreide tekst**

## **Dosis**

Gliclazide is beschikbaar in twee verschillende formuleringen: als tablet mga 30 mg en 60 mg (langwerkend) en als tablet mga 80 mg (middellangwerkend). 1 tablet gliclazide 80 mg is qua effect equivalent aan 1 tablet gliclazide 30 mg. Combineren van de 2 formuleringen wordt afgeraden.

Tabletten mga 30 mg en 60 mg: begin dosis 30 mg 1×/dag bij het ontbijt; bij onvoldoende glykemische controle de dosering stapsgewijs (elke 2–4 weken) verhogen met 30 mg/dag tot max. 120 mg 1×/dag.

Tabletten mga 80 mg: een gebruikelijke (start)dosering is 80 mg 2×/dag 's ochtends en 's avonds, na 14 dagen zo nodig de dosering aanpassen naar 80 mg 1×/dag of tot max. 240 mg per dag in 3 doses.

Bij overschakeling van een ander oraal bloedglucoseverlagend middel is doorgaans geen overgangperiode nodig; bij overschakeling van een langwerkend sulfonylureumderivaat wordt een behandelvrije periode van enkele dagen aangeraden. Een combinatiebehandeling met metformine, insuline, DPP4-remmer, SGLT-2 remmer, GLP1-agonist of eventueel acarbose is mogelijk.

**Is dosisaanpassing bij ouderen nodig?** Nee. Er is wel een hoger risico op hypoglycemie bij hoge leeftijd. Overweeg om de dosis te verlagen bij gering geschatte resterende levensverwachting, kwetsbare ouderen met HbA1c ≤ 58 mmol/mol, ouderen met HbA1c ≤ 53 mmol/mol en bij ontwikkeling of progressie van kwetsbaarheid, bijwerkingen of comorbiditeit. (3)

Bij toevoegen van een SGLT-2 remmer en HbA1c <64 mmol/ml moet bij ouderen het sulfonylureumderivaat gestaakt worden of verlaagd worden in dosering in verband met het verhoogde risico op hypoglycemie.

**Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?** Niet bekend.

**Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:** Bij lichte tot matige nierfunctiestoornis is geen dosisaanpassing nodig. (1,2) Bij gebruik bij ernstige nierfunctiestoornis (klaring <10 ml/min): er is geen onderzoek gedaan naar gliclazide bij deze nierfunctiestoornis. Theoretisch zou op basis van het farmacokinetisch profiel geen dosisaanpassing nodig zijn. Bij voorschrijven voorzichtig doseren en goed monitoren.

**Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:** Er is weinig onderzoek gedaan naar de farmacokinetische veranderingen van sulfonylureumderivaten bij patiënten met levercirrose. Het belangrijkste risico is het optreden van een hypoglykemie en daarom moet de patiënt goed gemonitord worden. Advies luidt te starten in de laagst mogelijke dosering en te verhogen op geleide van effect en bijwerkingen. (1,2,25)

## **Gebruiksgemak**

### **Doseringsfrequentie en toediening**

Er zijn meerdere studies gedaan bij ouderen die aantonen dat een éénmaal daagse dosering van langwerkend gliclazide (de 30 mg en 60 mg formuleringen) veilig en effectief is. (11,12) Dit zou potentieel de therapietrouw kunnen bevorderen. De tabletten mogen niet verpulverd worden. Gezien het tabletten met gereguleerde afgifte betreft, kan dit tot toxiciteit leiden. (13)

**Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?** Nee

## **Stoppen van de medicatie**

## Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

Overweeg te stoppen of de dosis te verlagen bij gering geschatte resterende levensverwachting, kwetsbare ouderen met  $HbA1c \leq 58$  mmol/mol, ouderen met  $HbA1c \leq 53$  mmol/mol en bij ontwikkeling of progressie van kwetsbaarheid, bijwerkingen of comorbiditeit. Gliclazide kan afgebouwd worden of in één keer gestopt worden. (3) Bij ouderen vanaf 70 jaar voorkeur geleidelijk afbouwen met dosisverlaging eens per 2 weken onder monitoring van hyperglykemische symptomen en bloedglucosewaarden. Er zijn geen specifieke studies gevonden over het afbouwen/staken van gliclazide bij ouderen. (20)

## Ervaring

### Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

Hoeveel patiënten zijn er geïncludeerd:

≥65 jaar: 277 patiënten (man/vrouw verhouding onbekend)

≥75 jaar: onbekend

### Praktijkervaring

#### Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland? (bron: GIP-database 2022)

>65-75 jaar: 48.894 mannen, 33.975 vrouwen

>75 jaar: 43.342 mannen, 41.309 vrouwen

Geneesmiddel is sinds 1972 internationaal in de handel.(1)

## Effectiviteit

### Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op eindpunten voor de gekozen indicatie bij ouderen?

#### *Systematische reviews, meta-analyse*

Er is geen systematische review of meta-analyse gevonden over gliclazidegebruik bij ouderen. Er is voor nu bewust gekozen om nog geen studies met nieuwere middelen (DPP-4 remmers, SGLT-2 remmers en GLP-1 agonisten) te includeren. Data hierover zal worden toegevoegd zodra de app-teksten van deze middelen gereed zijn.

#### *Placebo gecontroleerde studies*

Er is één RCT gevonden waarbij gliclazide wordt vergeleken met placebo bij ouderen. De registratiestudies zijn in het Frans geschreven (jaren '70/'80) en niet publiekelijk beschikbaar.

In Martin et al (4) uit 1986 werden ouderen (n=30, subgroepanalyse van grotere groep met gem. leeftijd 71,8 jaar, 45% vrouw) geïncludeerd die ondanks dieetadviezen een slecht gereguleerde diabetes hadden (nuchter glucose > 8 of  $HbA1c > 75$  mmol/mol). Ze kregen dubbel-blind 10 weken placebo (n=15) of gliclazide 80 mg 1dd1 (n=15), waarna de crossover plaatsvond gedurende weer 10 weken (zonder wash-out periode). Na 20 weken was het  $HbA1c$  van de hele groep significant gedaald. Bij subanalyse werd er in de gliclazide groep/periode een significant ( $p < 0.03$ ) grotere daling gezien van  $HbA1c$  (van 100 naar 73 mmol/mol) dan in de placebo groep/periode (van 100 naar 80 mmol/mol). In de 10 weken dat patiënten gliclazide kregen werd daarnaast een significante daling van het postprandiale glucosewaarde gezien van gemiddeld 9,5 naar 7.1 mmol/L ( $p < 0.001$ ). In de placebogroep was dit niet significant. Bij drie patiënten werd geen verbetering gezien: twee daarvan bleken niet therapietrouw (géén gliclazide aantoonbaar tijdens interventie periode), één patiënt met obesitas kon zich tijdens de studie niet aan de dieetadviezen houden.

#### *Actief gecontroleerde studies*

In een RCT uit 1994 van Tessier (5) werd het hypoglycemische effect en het risico op hypoglycemie tussen gliclazide (n=11) en glibenclamide (n=11) vergeleken. Patiënten >65 jaar (gemiddelde leeftijd: 72 jaar, 18% vrouw) werden geïncludeerd mits zij geen eerdere behandeling voor diabetes hadden gehad en momenteel niet werden behandeld met een bètablokker, thiazide diureticum of corticosteroiden. De twee groepen waren vergelijkbaar verdeeld op het gebied van leeftijd, geslacht, BMI en ethniciteit. De effectiviteit, gemeten a.h.v. een orale glucose tolerantie test (OGTT), nuchter glucose en een HbA1C waarde, bleek van beide middelen na 6 maanden gelijkwaardig. Het HbA1C was na 6 maanden bij beide middelen niet significant gedaald. Het nuchter glucose en de glucosewaarden tijdens een OGTT daalden bij beiden middelen significant na 1 en 6 maanden.

In een multicenter RCT uit 2004 van Schernthaner (6) werden gliclazide en glimepiride met elkaar vergeleken in 154 ziekenhuizen in Europa. Er werden 845 patiënten geïncludeerd, de belangrijkste uitkomst (HbA1C) was beschikbaar bij 815 patiënten (49% vrouw), 286 patiënten waren > 65 jaar. Patiënten konden monotherapie krijgen met gliclazide/glimepiride, of het kon naast metformine of acarbose worden gestart. In totaal kregen 135 ouderen gliclazide en 151 ouderen glimepiride in verschillende doses op geleide van de kliniek. Beide middelen waren effectief in het verlagen van de HbA1c, dit daalde bij glimepiride  $-0,9 \text{ mmol/mol} \pm 1,0$  standaard deviatie (SD)) en gliclazide  $-1,1 \text{ mmol/mol} \pm 1,2$  SD. Het verschil was niet significant.

In een multicenter open label klinische trial van Gregorio (7) uit 1999 werden patiënten >70 jaar met matig gereguleerde diabetes type 2 geïncludeerd die enkel een SU-derivaat gebruikten. Patiënten werd gerandomiseerd in een groep waarbij de SU-derivaat dosering werd opgetitreerd (de titratiegroep: n= 85, waarvan n=49 met gliclazide) versus een groep waarbij er metformine werd bijgestart (de combinatiegroep: n=89, waarvan n=52 met gliclazide). Het andere SU-derivaat was glibenclamide. Gemiddelde leeftijd was 75,5 jaar, 53% was vrouw. Het betrof een relatief gezonde oudere populatie met een goede nierfunctie. Het hypoglycemische effect van beide regimes was vergelijkbaar. In de titratiegroep daalde het nuchter glucose in de eerste maand gemiddeld van 14,2 naar 9,9 mmol/L, in de combinatiegroep daalde deze van 14,6 naar 10,7 mmol/L. Het HbA1c daalde in de titratiegroep na 3 maanden van 89 naar 70 mmol/mol en in de combinatiegroep van 89 naar 73 mmol/L.

#### *Cohortstudies, case-control studies*

##### Cardiovasculair risicoprofiel

Er is de afgelopen decennia veel onderzoek gedaan naar de effecten van metformine en SU-derivaten op cardiovasculaire uitkomsten. Hierbij is het de vraag of je kijkt naar de effectiviteit van het medicijn in het voorkomen van ongewenste cardiovasculaire uitkomsten of dat het middel zelf de oorzaak zou kunnen zijn van een ongunstige cardiovasculaire uitkomst. Dus of je kunt spreken van effectiviteit of veiligheid. Wij hebben er in deze tekst voor gekozen om dit onderwerp te bespreken bij de effectiviteit.

In een recente grote retrospectieve cohortstudie van Zhou (8) uit Hong Kong werden 36,228 SU-gebruikers gematched met 72,456 metforminegebruikers (mbv een 1:2 propensity score matching, gem. leeftijd 71,2 jaar, 52% vrouw). Hierbij lijken SU-gebruikers een hoger risico te hebben op het ontstaan van atriumfibrilleren, CVA, cardiovasculaire en overige mortaliteit. Specifiek lijken gliclazidegebruikers een hoger cardiovasculair risico en hoger risico op mortaliteit door alle oorzaken t.o.v. metforminegebruikers (adjusted hazard ratio (aHR) 10,56 [95% betrouwbaarheidsinterval (CI): 9.45-11.80];  $p < 0.0001$ ), terwijl glimepiride een vergelijkbaar cardiovasculair risicoprofiel heeft als metformine (aHR: 1.15[CI: 0.90-1.48];  $p = 0.2587$ ). Ouderen (> 65 jaar) en mannen die een SU-derivaat (geen aparte data voor de middelen beschikbaar) gebruikten, hadden het grootste risico op negatieve uitkomsten.

In een recente Catalaanse retrospectieve cohortstudie van Herrera Comoglio (9) uit 2021 werden de cardiovasculaire uitkomsten bij monotherapie bij DM2 bekeken. Het betrof 123.260 patiënten (gem. leeftijd 64.4 jaar, 43.5% vrouw), waarvan een overgrote meerderheid (90%) metformine gebruikte en circa 6.5% een SU-derivaat, waarvan ongeveer de helft gliclazide (n=4.219). De patiëntkarakteristieken liepen behoorlijk uiteen (o.a. gem. leeftijd in SU-groep 70.1 jaar versus 63.7 jaar in de metforminegroep), hiervoor werd gecorrigeerd in de analyse. Op alle uitkomsten (MACE, mortaliteit door alle oorzaken, myocardinfarct, CVA, hartfalen en perifeer arterieel vaatlijden) gaven SU-derivaten monotherapie een hoger risico dan metformine monotherapie. Bij ouderen (> 75 jaar) was dit meer uitgesproken (aHR: 1.65 (CI: 1.43–1.91) op MACE) dan bij jongere patiënten (aHR 1.45 (CI: 1.32–1.59)).

In een grote cohort studie (n= 9.876, waarvan n=221 gliclazidegebruikers met gem. leeftijd gliclazidegroep 73,9 jaar, 39% vrouw) uit Denemarken van Jørgensen (10) uit 2010, werden alle patiënten > 30 jaar met DM2 met een myocardinfarct zonder PCI vervolgd om te kijken welk antidiabeticum het meest gunstige (cardiale) risicoprofiel had. Gemiddelde follow-up duur was 2.2 jaar, gemiddelde leeftijd in de gehele groep was 72,3 jaar. Belangrijkste uitkomst was dat gliclazide een vergelijkbaar cardiovasculair risicoprofiel had als metformine (cardiovasculaire mortaliteit aHR: 1.04 (CI: 0.83-1.30), mortaliteit door alle oorzaken aHR: 1.00 (CI: 0.81-1.23), terwijl alle andere SU-derivaten (inclusief glimpiride) een hoger cardiovasculair risicoprofiel gaven. Er waren substantiële verschillen tussen de patiëntkarakteristieken van de verschillende behandelopties. De metforminegroep was jonger en minder vaak bekend met hart- en nierfalen. Er was minder vaak sprake van longoedeem en deze groep werd vaker behandeld met een statine. Binnen de SU-groepen waren de gliclazidegebruikers relatief jong, de tolbutamidegebruikers relatief oud en was er bij de tolbutamidegebruikers vaker sprake van cerebrovasculaire ziekte. Er werd gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, sociaal economische status, co-morbiditeit en comediatie. Uiteraard zou er nog sprake kunnen zijn van andere (ongemeten) confounders.

Uit een eerdere studie van Horsdal (14) uit 2009 met deels overlappend cohort met Jørgensen (10) (n=3.930, waarvan n=225 gliclazidegebruikers, gem. leeftijd 73,8 jaar, 40% vrouw) werd gekeken naar de mortaliteit na een myocardinfarct bij patiënten met type 2 diabetes. Hierbij werden verschillende SU-derivaten vergeleken. Er was geen verschil in mortaliteit, er was wel een trend naar een lagere mortaliteit bij gliclazide monotherapie in vergelijking tot andere SU-derivaten. De mortaliteit na 1 jaar was 26.4% bij monotherapie gliclazide versus 40.7% bij monotherapie met tolbutamide, dit gaf een adjusted HR op mortaliteit van 0.70 (95% CI: 0.48–1.00). Ook hierbij valt residual confounding niet uit te sluiten.

**Wat is het number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?**  
Onbekend

**Is de tijd tot effect (time to benefit) van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?**  
Het is aannemelijk dat het glucoseverlagende effect meteen optreedt. Het HbA1c daalde in 1 studie na 20 weken en in een andere studie na 3 maanden. (4, 7)

**Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?**  
Onbekend

## **Bijwerkingen en veiligheid**

**Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.**

*Systematische reviews, meta-analyse*

Er is geen systematische review of meta-analyse gevonden over de veiligheid en bijwerkingen van gliclazidegebruik bij ouderen.

#### *Placebo gecontroleerde studies*

Er is één Engelstalige RCT gevonden waarbij gliclazide wordt vergeleken met placebo bij ouderen. De registratiestudies zijn in het Frans geschreven (jaren '70/'80) en helaas niet publiekelijk beschikbaar. Het belangrijkste risico is een hypoglycemie.

In Martin et al (4) uit 1986 werden 30 patiënten (n=30, gem. leeftijd 71,8 jaar, 45% vrouw) ouderen geïncludeerd die ondanks dieetadviezen een slecht gereguleerde diabetes hadden (nuchter gluc > 8 of HbA1c > 74 mmol/mol). Er werden 30 patiënten geïncludeerd (gem. 71.8 jaar). Ze kregen dubbel-blind 10 weken placebo (n=15) of gliclazide 80 mg 1dd1 (n=15), waarna de crossover plaatsvond gedurende weer en ze 10 weken kregen wat ze nog niet hadden gehad (zonder wash-out periode). Vier patiënten maakten de studie niet af: 2 vanwege vermeende hypoglycemieën (1 in interventiegroep, 1 in gliclazide groep), 1 vanwege ziekte tijdens de studie en 1 omdat die zich niet aan het studie protocol hield.

#### *Actief gecontroleerde studies*

In een RCT uit 1994 van Tessier (5) werd het hypoglycemische effect en het risico op hypoglycemie tussen gliclazide (n=11) en glibenclamide (n=11) vergeleken. Patiënten >65 jaar (gemiddelde leeftijd: 72 jaar, 18% vrouw) werden geïncludeerd mits zij geen eerdere behandeling voor diabetes hadden gehad en momenteel niet werden behandeld met een bètablokker, thiazide diureticum of corticosteroiden. De twee groepen waren vergelijkbaar verdeeld op het gebied van leeftijd, geslacht, BMI en ethniciteit. Het risico op hypoglykemie was echter evident groter bij gebruik van glibenclamide, met 17 hypoglycemieën in de glibenclamide groep versus 4 in de gliclazide groep (P < 0,01).

In een multicenter RCT uit 2004 van Schernthaner (6) werden gliclazide en glimepiride met elkaar vergeleken in 154 ziekenhuizen in Europa. Er werden 845 patiënten geïncludeerd (49%vrouw), de belangrijkste uitkomst (HbA1C) was beschikbaar bij 815 patiënten. Patiënten konden monotherapie krijgen met gliclazide/glimepiride of het kon naast metformine of acarbose worden gestart. Subanalyse van de patiënten >65 jaar (n=286) toonde de volgende resultaten: 135 patiënten kregen gliclazide MR en 151 patiënten glimepiride in verschillende doses op geleide van de kliniek. Het aantal hypoglycemieën kwam vaker voor bij glimepiride (9%) dan bij gliclazide (3,6%). Dit verschil was niet significant. In de jongere leeftijdsgroep was dit verschil wel significant.

In een multicenter open label klinische trial van Gregorio (7) uit 1999 werden patiënten >70 jaar met matig gereguleerde diabetes type 2 geïncludeerd die enkel een SU-derivaat gebruikten. Patiënten werd gerandomiseerd in een groep waarbij de SU-derivaat dosering werd opgetitreerd (n= 85, waarvan n=49 met gliclazide) versus een groep waarbij er metformine werd bijgestart (n=89, waarvan n=52 met gliclazide). De andere SU-derivaat was glibenclamide. Gemiddelde leeftijd was 75,5 jaar, het betrof een relatief gezonde oudere populatie met een goede nierfunctie. Er werd in de groep met alleen SU-derivaten meer milde hypoglycemieën geobserveerd (p < 0.003, 6x in glibenclamide groep en 2x in gliclazide groep) bij ook hogere doseringen van de SU-derivaten. In de metformine groep werden meer gastro-intestinale bijwerkingen (met name bij start van de therapie) gemeld.

#### *Cohortstudies, case-control studies*

Er is de afgelopen decennia veel onderzoek gedaan naar de effecten van metformine en SU-derivaten op cardiovasculaire uitkomsten. Hierbij is het de vraag of je kijkt naar de effectiviteit van het medicijn in het voorkomen van ongewenste cardiovasculaire uitkomsten of dat het middel zelf de oorzaak zou kunnen zijn van een ongunstige cardiovasculaire uitkomst. Dus of je kunt spreken van effectiviteit of veiligheid. Wij hebben er in deze tekst voor gekozen om dit

onderwerp te bespreken bij de effectiviteit. Graag verwijs ik u dan ook naar bovenstaande tekst over de cardiovasculaire effectiviteit van de behandeling.

#### *Hypoglycemie:*

Een recente grote cohortstudie uit Qatar van Fouad Algendy (15) uit 2022 vergeleek retrospectief het risico op hypoglycemieën van langwerkend gliclazide (gliclazide MR) versus glimepiride bij ouderen op de SEH (n=2320, waarvan 1786 gliclazidegebruikers, gem. leeftijd 73.4 jaar, 50.3% vrouw). Om te corrigeren voor de verschillen tussen de groepen qua potentiële confounders, werd gebruik gemaakt van propensity score matching. Een 'propensity score' is de kans op het krijgen van een behandeling/blootstelling, geschat op basis van gemeten confounders. Er werd hiermee gecorrigeerd voor o.a. leeftijd, geslacht, BMI, nierfunctie, HbA1C, comedicatie en comorbiditeit. Uit de analyse bleek gliclazide MR een hoger risico te geven op ernstige hypoglycemie waarvoor SEH-bezoek (aOR 6.74, p=0.002), vallen aOR 1.43, p=0.003), fracturen (aOR 1.43, p=0.01), recidiverende SEH-bezoeken (aOR 1.39, p=0.002) en SEH-bezoeken voor cardiovasculaire problematiek (aOR 1.66, p<0.001) dan glimepiride. Het aantal gedocumenteerde hypoglycemieën was echter niet significant verschillend en bij lagere doses (gliclazide 30 mg of glimepiride 1 mg 1dd1) werden bij beiden geen ziekenhuisopnames ivm hypoglycemieën gerapporteerd. Uiteraard betreft dit een retrospectief onderzoek, waar eerder prospectief onderzoek van Scherthaner (6) geen significante verschillen zag bij ouderen en bij de jongere populatie juist een lagere kans op hypoglycemieën bij gliclazidegebruik.

#### *Oncologie:*

Uit meerdere retrospectieve studies werd een mogelijk beschermend effect van gliclazide gezien op het risico op kanker ten opzichte van andere SU-derivaten (16, 17, 18). Een recente Nederlandse prospectieve studie over obesitas-gerelateerde kanker van Du et al ontkracht dit (19). Hierbij werden ruim 26.000 patiënten geïncludeerd die een SU-derivaat als monotherapie gebruikten, waarvan 6.385 gliclazide gebruikers (gem. leeftijd: 66 jaar, 53% man). De follow-up duur was gemiddeld 7 jaar. Het risico op obesitas-gerelateerde kanker tussen verschillende SU-derivaten was vergelijkbaar.

*Vaak (1-10%) en zeer vaak (>10%) voorkomende bijwerkingen:* Vaak (1-10%): hypoglykemie.

*Bijwerkingen Eudravigilance (Europees bijwerkingencentrum van het European Medicines Agency):* Gemelde bijwerkingen door ouderen >75 jaar met een relatieve Odd's ratio (ROR) >1,5 versus mensen <75 (ondergrens betrouwbaarheidsinterval >1): verminderd bewustzijn en acuut nierfalen.

**Wat is het number needed to harm (NNH) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?**  
Onbekend

**Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?**

Ja, vaker hypoglykemie

**Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?** nee

**Anticholinerge effecten:** Gezien het farmacologisch profiel niet te verwachten.

**Delier:** nvt

**Duizeligheid:** nvt

**Valneiging en/of motorische functie:** nvt

**Sedatieve effecten:** nvt



**Orthostatische effecten:** nvt

**Invloed op voedselinname:** Soms (0,1-1%): maag-darmklachten, zoals misselijkheid, braken, dyspepsie, buikpijn, diarree, obstipatie. Dit kan leiden tot een verminderde voedselinname.

**Hemostase:** Zelden (0,01-0,1%): trombocytopenie, in het algemeen reversibel na staken behandeling.

**Cardiovasculaire bijwerkingen:** nvt

**Cognitie:** nvt

**Invloed op rijvaardigheid:** nvt

**Intoleranties en/of allergieën:** Zelden (0,01-0,1%): Jeuk, (maculopapuleuze) huiduitslag, urticaria, angio-oedeem, erytheem, bulleuze reacties (zoals Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse), DRESS.

## Interactiepotentieel

**Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?**

*Toename concentratie gliclazide*

Lopinavir en ritonavir remmen het metabolisme

*Afname concentratie gliclazide*

Niet gemeld

*Overige interacties*

Niet-selectieve  $\beta$ -blokkers kunnen het herstel uit een hypoglykemie vertragen en bepaalde symptomen van hypoglykemie (hartkloppingen, tachycardie, trillen) maskeren. Andere waarschuwingssignalen van hypoglykemie (zoals hongergevoel, wazig zien, moeite met concentreren en zweten) blijven bestaan. Tevens kunnen ze tijdens hypoglykemie kortdurend ernstige hypertensie veroorzaken. Tijdens hypoglykemie komt adrenaline vrij dat direct  $\alpha$ -receptoren stimuleert (gevolg onder andere vasoconstrictie) en  $\beta$ -receptoren stimuleert (gevolg onder andere vasodilatatie); door toediening van een  $\beta$ -blokker wordt vasoconstrictie niet langer tegengewerkt. Selectieve  $\beta$ -blokkers hebben deze effecten in mindere mate dan niet-selectieve  $\beta$ -blokkers.

Bovendien kan de hypoglykemische werking van het sulfonylureumderivaat afnemen, omdat  $\beta$ -blokkers de door sulfonylureumderivaten geïnduceerde insulinesecretie uit het pancreas remmen.

Een niet-selectieve  $\beta$ -blokker wordt bij voorkeur vermeden, maar dit is niet altijd mogelijk. De 'veiligheid' van een selectieve  $\beta$ -blokker is relatief; bij hoge doses kan de selectiviteit verloren gaan.

Bepaalde middelen kunnen de hypoglykemische werking versterken, waaronder ACE-remmers, allopurinol, anabole steroïden, andere bloedglucoseverlagende middelen, chinolonen, chlooramfenicol, claritromycine, cyclofosfamide, danazol, disopyramide, fenylbutazon, fibraten, fluoxetine, ifosfamide, MAO-remmers, pentoxifylline (in hoge dosering), probenecide, salicylaten, sulfonamiden, sympathicolytica en tetracyclines.

Bepaalde middelen kunnen de hypoglykemische werking verminderen, waaronder acetazolamide, adrenaline, diazoxide, fenobarbital, fenothiazinederivaten (zoals chloorpromazine), fenytoïne, glucagon, glucocorticoïden, laxantia (bij langdurig gebruik), oestrogenen, progestagenen, rifampicine, sympathicomimetica, thiazidediuretica en thyreomimetica.

Alcohol kan de hypoglykemische werking versterken en kan een disulfiram-achtige reactie veroorzaken.

Clonidine en H<sub>2</sub>-antagonisten kunnen de hypoglykemische werking versterken en verminderen. Clonidine kan de beginsymptomen van een hypoglykemie maskeren. (20)

**Het interactiepotentieel:** Het interactiepotentieel is klein (<5 relevante interacties met geneesmiddelgroepen, beoordeeld voor de hele groep SU-derivaten) (1,2,20)

#### **Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?**

- Er zijn gevallen van acute porfyrie beschreven met enkele andere sulfonylureumderivaten bij patiënten met porfyrie.
- Bij G6PD-deficiëntie is er een kans op hemolytische anemie bij behandeling met sulfonylureumderivaten; overweeg een bloedglucoseverlagend middel uit een andere klasse.
- De kans op hypoglykemie bij gliclazidegebruik neemt toe bij: hoge leeftijd, leverfunctiestoornis, onregelmatige voeding en ondervoeding, ongewone lichamelijke belasting, alcoholgebruik, combinatie met bepaalde geneesmiddelen (zie Interacties) en bepaalde ontregelingen van het endocriene systeem (bv. schildklieraandoening, hypofyse- of bijnierinsufficiëntie).

## **Werkingsmechanisme en Farmacokinetiek**

Gliclazide is een oraal bloedglucoseverlagend middel, behorend tot de sulfonylureumderivaten (SU-derivaten). SU-derivaten stimuleren de afgifte van insuline door de  $\beta$ -cellen in de pancreas (2). De werking komt tot stand doordat de stoffen aan de ATP-afhankelijke kaliumkanalen in de  $\beta$ -cellen binden en deze blokkeren. Dit stimuleert de instroom van calcium en hierdoor afgifte van insuline. Verder verbeteren sulfonylureumderivaten de  $\beta$ -celfunctie. (1)

Gliclazide vermindert tevens het microtromboseproces via een partiële inhibitie van de plaatjesaggregatie en plaatsjesadhesie met vermindering van de markers van plaatjesactivatie, en via een effect op de fibrinolytische activiteit van het vaatendotheel. (2)

De tablet mga 80 mg heeft andere farmacokinetische eigenschappen dan de tabletten mga 30 mg en 60 mg. De tabletten met sterkte 30 of 60 mg hebben een hydrofiele matrixstructuur, waardoor de werkzame stof langduriger wordt afgegeven dan bij de tablet van 80 mg. Daarnaast geeft de tablet met sterkte 80 mg door de formulering verhoudingsgewijs minder werkzame stof af. Het uiteindelijke effect van tabletten met sterkte 30 mg (of halve tablet van tablet met sterkte 60 mg) is even groot als die van tabletten met sterkte 80 mg. De daling van de nuchtere bloedglucosewaarde en HBA<sub>1c</sub>-waarde en het risico op hypoglykemieën is bij de verschillende tabletten ook hetzelfde. (1)

**Absorptie:**

- 30 mg tablet: volledig geabsorbeerd, C<sub>max</sub>=6-12 uur
- 80 mg tablet: tenminste 80% geabsorbeerd, C<sub>max</sub>=6-24 uur

**Distributie:**

Plasma-eiwitbinding=85-97%. Verdelingsvolume is ong. 30 L. Eenmaal daags doseren geeft werkzame plasmaconcentraties gedurende 24 uur.

#### Metabolisme:

In de lever vrijwel volledig gemetaboliseerd, mogelijk door CYP2C19 en in mindere mate door CYP2C9, tot inactieve metabolieten. Minder dan 1% wordt onveranderd in de urine teruggevonden. In het plasma is ong. 90% als gliclazide aanwezig. De belangrijkste metaboliet die 1% vertegenwoordigt in het plasma heeft geen bloedglucoseverlagend effect, maar wel een gunstig effect op de plaatjesaggregatie.

#### Eliminatie in de urine:

- 30 mg tablet: Halfwaardetijd= 12-20 uur
- 80 mg tablet: Halfwaardetijd= 6-14 uur (1, 2)

**Is er een single-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?** Nee

**Is er een multiple-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?** Nee

**Is drug accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?** Nee

**Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio in de lever?** Nee, de biologische beschikbaarheid is hoog.

**Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte en/of is er in de praktijk therapeutic drug monitoring of lab controle gewenst?** Nee

## Patiënten informatie in de bijsluiter

**Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiëntenbijsluiter?** Nee

## Referenties

1. College ter beoordeling van geneesmiddelen. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patiëntenbijsluiter gliclazide. [Internet] Available from: [https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h34590\\_smpc.pdf](https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h34590_smpc.pdf) [Accessed: 1<sup>st</sup> September 2023]
2. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas. Geneesmiddeltekst gliclazide. [Internet] Available from: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/g/gliclazide> [Accessed 1<sup>st</sup> September 2023]
3. Multidisciplinaire Richtlijn Polyfarmacie bij ouderen. Module minderen en stoppen van medicatie. Kennisdocument Bloedglucoseverlagende middelen. [Internet] Available from: [https://richtlijndatabase.nl/gerelateerde\\_documenten/f/21504/Kennisdocument%20-%20Bloedglucoseverlagende%20middelen.pdf](https://richtlijndatabase.nl/gerelateerde_documenten/f/21504/Kennisdocument%20-%20Bloedglucoseverlagende%20middelen.pdf) [Accessed 14<sup>th</sup> November 2023]
4. Martin BJ, Kesson CM. Dietary control of elderly diabetic patients: A case for review. *Practical Diabetes* 1986;3(3):146-148
5. Tessier D, Dawson K, Tétrault JP, Bravo G, Meneilly GS. Glibenclamide vs gliclazide in type 2 diabetes of the elderly. *Diabet Med*. 1994 Dec;11(10):974-80.
6. Schernthaner G, Grimaldi A, Di Mario U, et al. GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest*. 2004;34(8):535-542.
7. Gregorio F, Ambrosi F, Manfrini S, Velussi M, Carle F, Testa R, Merante D, Filipponi P. Poorly controlled elderly Type 2 diabetic patients: the effects of increasing sulphonylurea dosages or adding metformin. *Diabet Med*. 1999 Dec;16(12):1016-24.
8. Zhou J, Zhang G, Chang C, Chou OHI, Lee S, Leung KSK, Wong WT, Liu T, Wai AKC, Cheng SH, Zhang Q, Tse G. Metformin versus sulphonylureas for new onset atrial fibrillation and

- stroke in type 2 diabetes mellitus: a population-based study. *Acta Diabetol.* 2022 May;59(5):697-709.
9. Herrera Comoglio R, Vidal Guitart X. Cardiovascular events and mortality among type 2 diabetes mellitus patients newly prescribed first-line blood glucose-lowering drugs monotherapies: A population-based cohort study in the Catalan electronic medical record database, SIDIAP, 2010-2015. *Prim Care Diabetes.* 2021 Apr;15(2):323-331.
  10. Jørgensen CH, Gislason GH, Andersson C, Ahlehoff O, Charlott M, Schramm TK, Vaag A, Abildstrøm SZ, Torp-Pedersen C, Hansen PR. Effects of oral glucose-lowering drugs on long term outcomes in patients with diabetes mellitus following myocardial infarction not treated with emergent percutaneous coronary intervention-a retrospective nationwide cohort study. *Cardiovasc Diabetol.* 2010 Sep 16;9:54.
  11. Kigawa Y, Oba K, Futami-Suda S, Norose J, Yasuoka H, Suzuki K, Ouchi M, Watanabe K, Suzuki T, Nakano H. Daily blood glucose profiles of glibenclamide and gliclazide taken once or twice daily in elderly type 2 diabetic patients. *Geriatr Gerontol Int.* 2008 Sep;8(3):160-5.
  12. Drouin P, Standl E; Diamicron MR Study Group. Gliclazide modified release: results of a 2-year study in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2004 Nov;6(6):414-21.
  13. Oralia VTGM [Internet]. Available from: <https://www.knmp.nl/oralia-vtgm-de-knmp-kennisbank> [Accessed 15<sup>th</sup> December 2023]
  14. Horsdal HT, Johnsen SP, Søndergaard F, Jacobsen J, Thomsen RW, Schmitz O, Sørensen HT, Rungby J. Sulfonylureas and prognosis after myocardial infarction in patients with diabetes: a population-based follow-up study. *Diabetes Metab Res Rev.* 2009 Sep;25(6):515-22.
  15. Algendy FA, Illigens B, Alyazeedi A. Increased Frequency of Severe Hypoglycemia with the Modified-Release Gliclazide Compared to Glimepiride in Diabetic Older Adults; Propensity Score-Adjusted Analysis. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2022 May 19;15:1563-75.
  16. Bo S, Castiglione A, Ghigo E, Gentile L, Durazzo M, Cavallo-Perin P, Ciccone G. Mortality outcomes of different sulphonylurea drugs: the results of a 14-year cohort study of type 2 diabetic patients. *Eur J Endocrinol.* 2013 Jun 7;169(1):117-26.
  17. Monami M, Lamanna C, Balzi D, Marchionni N, Mannucci E. Sulphonylureas and cancer: a case-control study. *Acta Diabetol.* 2009 Dec;46(4):279-84.
  18. Shin CM, Kim N, Han K, Kim B, Jung JH, Oh TJ, Lee DH. Anti-diabetic medications and the risk for colorectal cancer: A population-based nested case-control study. *Cancer Epidemiol.* 2020 Feb;64:101658.
  19. Du J, Kleefstra N, Schrijnders D, Groenier KH, de Bock GH, Landman GWD. Is Gliclazide Associated with a Lower Obesity-Related Cancer Risk Compared to Other Sulfonylureas? A Long-term Prospective Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2020 Aug;29(8):1596-1605.
  20. KNMP. Kennisbank. Gliclazide. [Internet] Available from: [https://kennisbank.knmp.nl/article/Informatorium\\_Medicamentorum/S607.html](https://kennisbank.knmp.nl/article/Informatorium_Medicamentorum/S607.html) [Accessed 21st March 2024] Nota bene: deze bron is niet vrij beschikbaar.
  21. Geneesmiddelen bij levercirrose. [Internet] Available from: <https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl/zorgverleners/geneesmiddelen/sulfonylu reumderivaten/> [Accessed 2 April 2024]