

Glimepiride

A10BB12, juli 2024

Indicatie

Glimepiride kan worden toegepast bij de behandeling van diabetes mellitus type 2 (DM2), waar met dieet, lichamelijke inspanning of gewichtsvermindering alleen onvoldoende resultaat wordt verkregen. (1,2)

Standpunt Ephor en samenvatting

Glimepiride wordt door Ephor niet geadviseerd voor de behandeling van diabetes mellitus type 2 (DM2). Het verhoogde risico op hypoglycemie door de langdurige werking van het middel en de ongeschiktheid van het middel bij verminderde nierfunctie maken het middel minder geschikt voor ouderen in vergelijking met de sulfonylureumderivaten **gliclazide** en **tolbutamide**. Binnen de groep sulfonylureumderivaten is **gliclazide** het middel van voorkeur.

Dosering:

Begindosering 1 mg 1×/dag bij het ontbijt. Zo nodig op geleide van bloed- en urineglucosebepaling elke 1–2 weken stapsgewijs met 1 mg verhogen tot 4 mg per dag; max. 6 mg per dag.

Verminderde nierfunctie: Bij een creatinineklaring van <50 ml/min gaat de voorkeur naar switchen naar andere sulfonylureumderivaten gliclazide/tolbutamide. (1,2)

Gebruiksgemak:

Dosering éénmaal daags is voldoende. Tablet bevat een breukspleet, is breekbaar in twee delen. Tablet mag fijngemalen worden. Innemen met ontbijt of eerste maaltijd. (3)

Stoppen van de medicatie:

Stop bij voorkeur sulfonylureumderivaten met langere werkingsduur en actieve metaboliëten (glibenclamide, glimepiride), want ze geven een verhoogd risico op (ernstige, langdurige) hypoglykemie. (4) Stop het middel bij achteruitgang van de nierfunctie (<50ml/min, evt switch naar tolbutamide/gliclazide) en/of hypoglykemie. Een alternatief om het risico op hypoglykemie te verlagen is het verlagen van de dosering.

Ervaring: het aantal in RCTs bestudeerde ouderen is: >65-75 jaar: 2.517 patiënten, >75 jaar: 1.097 patiënten en ≥65 jaar: 1.336 patiënten

Effectiviteit:

Placebo gecontroleerde studies

In een gerandomiseerde, dubbelblinde, cross-over studie werden 43 patiënten met DM2 (gemiddelde leeftijd 66 jaar, 42% vrouwen) glimepiride of placebo behandeld toegevoegd aan metformine en insuline behandeling. Glimepiride liet een afname zien van HbA1c van 0.6% (p<0.001) terwijl placebo geen afname liet zien. (5)

Actief gecontroleerde studies

In verschillende gerandomiseerde, dubbelblinde studies met selectieve remmers van dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4), zoals saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine en

linagliptine, in patiënten >65 jaar maar ook patiënten > 75 jaar werd geen statistisch significant verschil gezien tussen beide behandelingen in de daling van HbA1c.(6-10).

Cohortstudies, case-control studies

In een prospectieve cohortstudie zijn patiënten met DM2 en hartfalen behandeld met glimepiride geëvalueerd. In de glimepiride groep was de cardiovasculaire sterfte significant lager dan in de controle groep ($p < 0.001$). Het risico op ziekenhuisopnames voor hartfalen was significant lager in de glimepiride groep vs de controle groep ($p < 0.001$) evenals voor ziekenhuisopnames voor acuut myocardinfarct of beroerte. Hogere doses glimepiride (2-4 mg/dag) toonden een lagere cardiovasculaire sterfte dan lagere doses (1 mg/dag) ($p = 0.047$). (11)

Bijwerkingen:

In verschillende gerandomiseerde, dubbelblinde studies met glimepiride en selectieve remmers van dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4), zoals saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine en linagliptine, werd bij patiënten >65 jaar een hoger risico op hypoglycemie gezien bij glimepiride in vergelijking met de DPP-4 remmers. In subanalyses bij patiënten >75 jaar was dit verschil niet significant. In een cohortstudie in vergelijking met glibenclamide had glimepiride een lager risico op hypoglycemie. In een cohortstudie gliclazide was er geen significant verschil in optreden van hypoglycemieën, behalve voor ernstige hypoglycemie: de incidentie voor ernstige hypoglycemie was significant hoger in de gliclazide groep. (6-10,12,13)

Valrisico: In een cardiovasculaire uitkomst studie in patiënten met DM2 behandeld met glimepiride of linagliptine vielen patiënten tussen 65-75 jaar even vaak in beide groepen (1,56 per 100 patiënt-jaren). Patiënten ≥ 75 jaar vielen vaker in de glimepiride groep dan in de linagliptine groep, (4,12 vs. 2,30 per 100 patiënt-jaren). Ook hadden zij meer fracturen in de glimepiride groep vs. linagliptin groep (3,18 per 100 patiënt-jaren vs. 1,94 per 100 patiënt-jaren). Dit gold ook voor de patiënten ≥ 80 jaar: (4,60 vs. 1,62 per 100 patiënt-jaren). (14)

In gerandomiseerde, dubbelblinde studies waarin patiënten met DM2 behandeld werden met glimepiride of een DPP4-remmer werd gekeken naar het optreden van bijwerkingen. Bijwerkingen die meer werden gemeld in de glimepiridegroep waren o.a. urineweginfectie, nasofaryngitis, duizeligheid, asthenie, tremor en hyperhydrose. (8) In een cohort studie werden bij patiënten met DM2 behandeld met glimepiride significant minder gevallen van 'vallen' en fracturen gezien dan de patiënten behandeld met gliclazide (vallen: OR 1.45, $p = 0.001$ / fracturen: OR 1.55, $p = 0.001$). (13)

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

Farmacokinetiek: er zijn geen farmacokinetiekstudies gedaan met oudere patiënten. Na orale toediening is de biologische beschikbaarheid van glimepiride compleet. De werking is maximaal na 2-4 uur en kan 24 uur aanhouden. Metabolisering in de lever door voornamelijk CYP2C9 tot o.a. actieve hydroxymetaboliet. Eliminatie met de urine en feces als metabolieten. De gemiddelde serumhalfwaardetijd bij een steady state concentratie bedraagt 5 tot 8 uur. Voor de hydroxymetaboliet is dit 3-6 uur.

Uitgebreide tekst

Dosis

De aanvangsdosering is 1 mg glimepiride per dag. Bij een goede instelling wordt deze dosis als onderhoudsdosis aangehouden. De dosering is afhankelijk van het resultaat van het stofwisselingsonderzoek (bloed- en urineglucosebepalingen).

Voor de verschillende doseringsregimes zijn passende tabletsterktes beschikbaar van 1, 2, 3, 4 of 6 mg.

Bij onbevredigende instelling geschiedt de verhoging van de dosis, op geleide van de stofwisselingstoestand, stapsgewijs met intervallen van ongeveer 1-2 weken tot 2, 3 of 4 mg glimepiride per dag. Een verhoging van de dagdosis tot meer dan 4 mg per dag voert in de regel slechts bij weinig patiënten tot een betere werking. De maximaal aanbevolen dosering is 6 mg glimepiride per dag.

Het vergeten van een dosis mag nooit gecorrigeerd worden door de volgende dosis te verhogen.

In de loop van de behandeling kan de behoefte aan glimepiride afnemen ten gevolge van verhoging van de gevoeligheid voor insuline. Vermindering van de dosering of onderbreking van de behandeling dient dan te worden overwogen om hypoglykemie te voorkomen. Aanpassing van de dosering dient ook te worden overwogen bij gewichtsverandering van de patiënt, verandering van levensgewoonten, of andere factoren die het risico op hypo- of hyperglykemie verhogen.(1)

Is dosisaanpassing bij ouderen nodig?

Overweeg 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. (25)

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?

Onbekend

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:

Bij een creatinineklaring van < 50 ml/min gaat de voorkeur naar switchen naar andere sulfonylureumderivaten gliclazide/tolbutamide. Voor beleid bij ernstige nierfunctiestoornissen (klaring < 10 ml/min), zie overwegingen bij gliclazide/tolbutamide. Bij patiënten met een lage creatinine-klaring, bestond er een tendens tot verhoging van de glimepiride-klaring, en tot verlaging van de gemiddelde serumconcentraties, hoogstwaarschijnlijk als gevolg van een snellere eliminatie door een lagere eiwitbinding. (1,2)

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:

Er is weinig onderzoek gedaan naar de farmacokinetische veranderingen van sulfonylureumderivaten bij patiënten met cirrose. Het belangrijkste risico is het

optreden van een hypoglykemie en daarom moet de patiënt goed gemonitord worden. (24)

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie en toediening

Dosering éénmaal daagse is voldoende. Tablet bevat een breukspleet, is breekbaar in twee delen. Tablet mag fijngemalen worden. Innemen kort voor of tijdens ontbijt of eerste maaltijd. (3)

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Nee

Stoppen van de medicatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

Stopcriteria STOP-NL-2020:

- Stop sulfonyleureumderivaten met langere werkingsduur en actieve metabolieten (glibenclamide, glimpiride), want ze geven een verhoogd risico op (ernstige, langdurige) hypoglykemie. (4)
- Stop sulfonyleureumderivaten, uitgezonderd gliclazide en tolbutamide, bij achteruitgang van de nierfunctie (eGFR < 50 ml/min/1,73 m²) en/of hypoglykemie. (4) Een alternatief om het risico op hypoglykemie te verlagen is het verlagen van de dosering.

Glimeperide kan óf afgebouwd of in één keer gestopt worden. Monitor de eerste 2 weken na iedere medicatieverandering hyperglykemische symptomen (veel dorst, veel drinken, veel plassen, vermoeidheid, wazig zien), voer zo nodig extra bloedglucosemetingen uit. (25) Bij ouderen vanaf 70 jaar voorkeur geleidelijk afbouwen met dosisverlaging eens per 2 weken onder monitoring van hyperglykemische symptomen en bloedglucosewaarden. (23)

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

Hoeveel patiënten zijn er geïncludeerd:

>65-75 jaar: 2.517 patiënten

>75 jaar: 1.097 patiënten

≥65 jaar: 1.336 patiënten

Praktijkervaring

Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland? (bron: GIP-database 2023)

65-75 jaar: 7.032 mannen en 4.444 vrouwen.

≥75 jaar: 6.485 mannen en 5.584 vrouwen.

Glimpiride is sinds 1995 internationaal in de handel.(1)

Effectiviteit

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

* In de internationale literatuur wordt HbA1c vaak in % weergegeven. Een verandering van 0.1% komt overeen met ongeveer 1 mmol/mol.

Placebo gecontroleerde studies

In een gerandomiseerde, dubbelblinde, cross-over studie werden 43 patiënten met DM2 (gemiddelde leeftijd 66 jaar, 42% vrouwen) behandeld met glimepiride (4 mg) of placebo, toegevoegd aan metformine en insuline behandeling. Tijdens de placebo periode werd er geen verandering in HbA1c gezien, tijdens de glimepiride periode een daling van 7,9% naar 7,3% *($p < 0.001$). De ratio C-peptide/glucose veranderde niet tijdens de placebo periode, maar nam significant toe met glimepiride tijdens vasten van 0,087 tot 0,118 ($p < 0.001$) en na de maaltijd van 0,123 tot 0,173 ($p < 0.001$). Een multipel regressie analyse toonde aan dat een grotere toename van C-peptide/glucose was gerelateerd met een meer uitgesproken afname in HbA1c ($p = 0.001$) en oudere leeftijd met een kleinere afname ($p = 0.05$). (5)

Actief gecontroleerde studies

In een gerandomiseerde, dubbelblinde studie werden 480 patiënten met DM2 (gemiddelde leeftijd 71 jaar, 54% vrouwen) behandeld met glimepiride (getitreerde dosering) of sitagliptine. Na 30 weken was de gemiddelde verandering van HbA1c - 0,51% in de glimepiride en -0,32% in de sitagliptine behandelingsgroep*. Het verschil tussen de groepen is 0.19% (95%CI 0.03-0.34). Daarmee is sitagliptine niet inferieur aan glimepiride. (15)

In een gerandomiseerde, dubbelblinde studie werden 2.789 patiënten met DM2 (gemiddelde leeftijd 57 jaar waarvan 712 patiënten > 65 jaar (26%), vrouwen 47%) behandeld met glimepiride (gemiddelde dosering 4,5 mg/dag, maximum 6 mg/dag) of vildagliptine. Na 52 weken was de gemiddelde HbA1c gedaald met 0.53% met glimepiride en 0.44% met vildagliptine t.o.v. de startwaarde*. Deze daling werd al gezien met 12 -16 weken behandeling en bleef stabiel. Bevestigde hypoglycaemie was 10 keer lager in de vildagliptine groep t.o.v. glimepiride (respectievelijk, 1,7% vs. 16,2%). Ook in de leeftijdsgroep >65 jaar was bevestigde hypoglycaemie 10 keer lager met vildagliptine t.o.v. glimepiride (respectievelijk, 1,7% vs. 16,4%). (7)

In een gerandomiseerde, dubbelblinde studie werden 1.552 patiënten met DM2 (gemiddelde leeftijd 60 jaar, waarvan 506 patiënten >65 jaar (33%) [66 patiënten >75 jaar], vrouwen 40%) behandeld met glimepiride (1-4 mg/dag) of linagliptine. Na twee jaar behandeling was het percentage patiënten dat ≥ 1 hypoglycaemie ondervond hoger met glimepiride dan met linagliptine (36,1% vs. 7,5%; $p < 0.0001$). Het percentage patiënten die na 104 weken behandeling een hypoglycaemie gerapporteerd door de onderzoeker hadden was lager met linagliptine dan met glimepiride in zowel de <65 jaar als de 65-74 jaar leeftijdscategorie (relatief risico [RR] voor hypoglycaemie was respectievelijk 0.18 [95%CI: 0.13-0.26] en 0.24 [0.16-0.38]; $p < 0.0001$) (65-74 jaar: glimepiride 37.9% vs linagliptine 9.3%). Deze trend werd ook gezien in de ≥ 75 jaar leeftijdscategorie, maar die was niet statistisch significant vanwege de kleine groepen patiënten (RR 0.38 [95%CI: 0.11-1.34]) (glimepiride 22.6% vs linagliptine 8.6%). (8,9)

In een gerandomiseerde, dubbelblinde studie werden 3118 patiënten (gemiddelde leeftijd 58 jaar, 47% vrouwen; 789 patiënten ≥ 65 jaar) behandeld met glimepiride (max. 6 mg/dag) of vildagliptine, toegevoegd aan metformine. Na 104 weken toonde beide behandelingen vergelijkbare effectiviteit door vermindering van HbA1c, beide met -0,1%. Bij patiënten van ≥ 65 jaar was de afname van HbA1c groter dan bij patiënten < 65 jaar voor beide behandelingen van -0,3% ($P < 0.005$ vergeleken met patiënten < 65 jaar).* (16)

In een gerandomiseerde, open label studie werden 305 patiënten (gemiddelde leeftijd 71 jaar, 44% vrouwen) behandeld met glimepiride (0,5 mg/dag) of sitagliptine. Na 24 weken was het HbA1c gedaald met -0,86% in de glimepiride groep en met -0,69% in de sitagliptine groep ($p < 0.05$)*. Na 52 en 104 weken was er geen significant verschil in de daling van de HbA1c waarden tussen glimepiride en sitagliptine (respectievelijk -0,77% en -0,66% na 52 weken [$p = 0.087$]; -0,55% en -0,63% na 104 weken [geen p-waarde bekend]) De incidentie van hypoglycaemie was significant hoger met glimepiride vergeleken met sitagliptine, respectievelijk 16,1% vs. 4,7% ($p = 0.002$). (10)

In een gerandomiseerde studie werden 76 patiënten met DM2 (gemiddelde leeftijd 65 jaar, 26 vrouwen) behandeld met verschillende doseringen glimepiride, namelijk 0,5 mg, 1 mg of 2 mg samen met 50mg/dag sitagliptine. Na 24 weken werd met alle doseringen een significante verlaging van HbA1c gezien van -0,8% ($p < 0.001$). Tussen de groepen werd geen significant verschil gezien in HbA1c daling ($p = 0.8627$). (17)

Cohortstudies, case-control studies

In een prospectieve cohortstudie zijn patiënten met DM2 en hartfalen (gemiddelde leeftijd 67 jaar; 57% ≥ 65 jaar, 67% vrouwen) behandeld met glimepiride geëvalueerd. De primaire uitkomsten waren cardiovasculaire sterfte en ziekenhuisopnames voor hartfalen. In de glimepiride groep was de cardiovasculaire sterfte lager dan in de controle groep (gebruik andere glucoseverlagende middelen, onduidelijk welke precies) (aHR 0.34; 95%CI 0.24-0.48; $p < 0.001$). Het risico op ziekenhuisopnames voor hartfalen was lager in de glimepiride groep vs de controle groep (aHR 0.42; 95%CI 0.36-0.50; $p < 0.001$), net als het risico op ziekenhuisopnames voor acuut myocardinfarct of beroerte (aHR 0.53, 95%CI 0.38-0.73, $p < 0.001$). Hogere doses glimepiride (2-4 mg/dag) toonden een lagere cardiovasculaire sterfte dan lagere doses (1 mg/dag) (aHR 0.55. 95%CI 0.31-0.99, $p = 0.047$). (11)

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

Niet bekend.

Op basis van de gevonden placebogecontroleerde studie (5, zie Effectiviteit voor samenvatting) kan met een NNT berekend worden van 167 voor een HbA1c daling van 0.6% voor de toevoeging van glimepiride aan insuline/metformine.*

Is de tijd tot effect (time to benefit) van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?

De tijd tot effect van glimepiride voor statistisch significant daling van het HbA1c werd gezien op vanaf week 12-16. (7)

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?

Bij oudere patiënten werd minder toename in lichaamsgewicht gezien in vergelijking met patiënten <65 jaar. (18)

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

Een systematische review, waarbij 24 gecontroleerde studies met cardiovasculaire uitkomstmaat zijn bestudeerd 11 van de 24 studies hadden een populatie met gemiddelde leeftijd >65 jaar. In de meta-analyse is glibenclamide als referentie genomen, waarbij gliclazide (RR 0.65, 95%CI 0.53-0.79) en glimepiride (RR 0.83, 95%CI 0.68-1.00) een significant lagere mortaliteit hadden. Cardiovasculaire mortaliteit laat een vergelijkbare trend zien, maar de cardiovasculaire mortaliteit voor glimepiride ten opzichte van glibenclamide is niet significant lager (RR 0.79, 95%CI 0.57-1.11). (19)

Actief gecontroleerde studies

In een gerandomiseerde cardiovasculaire uitkomst studie in patiënten met DM2 (gemiddelde leeftijd 64 jaar; 65-75 jaar (35%), ≥75 jaar (14%), ≥80 jaar (3%)) die behandeld worden met glimepiride of linagliptine. De incidentie van ernstige cardiovasculaire uitkomsten zoals hartinfarct, beroerte en ziekenhuisopname voor onstabiele angina pectoris was voor linagliptine vergeleken met glimepiride niet significant verschillend: (HR) 0.98 (95%CI 0.84-1.14). Voor de groep 65-75 jaar was de HR 0,88 (95%CI 0.69-1.12) en voor de groep ≥75 jaar 0,99 (95%CI 0.74-1.31). Er werd ook gekeken naar vallen. Patiënten tussen 65-75 jaar vielen 1,56 per 100 patiënt-jaren in beide behandelgroepen. Patiënten ≥75 jaar die werden behandeld met glimepiride vielen vaker (4.12 per 100 patiënt-jaren; 17%) dan de patiënten die met linagliptine (2.30 per 100 patiënt-jaren; 10%) werden behandeld. Patiënten ≥80 jaar in de glimepiride groep vielen ook vaker (7.66 per 100 patiënt-jaren) dan in de linagliptine groep (3.61 per 100 patiënt-jaren). T.a.v. fracturen werden de meeste fracturen gezien met glimepiride vs. linagliptine in de patiënten ≥80 jaar (4.60 vs. 1.62 per 100 patiënt-jaren). Fracturen gemeld door glimepiride patiënten ≥75 jaar was 3,18 per 100 patiënt-jaren (12%) en door linagliptine patiënten 1,94 per 100 patiënt-jaren (9%). (14)

In een gerandomiseerde, dubbelblinde studie werden 720 patiënten met DM2 (gemiddelde leeftijd 73 jaar, 38% vrouwen) behandeld met glimepiride of saxagliptine. Er werden een gelijk aantal bijwerkingen gemeld voor glimepiride als saxagliptine (beide 59%) waarvan ernstige respectievelijk 9% vs 11%. Met glimepiride werden meer urineweginfecties gemeld (5% vs. 3%), nasofaryngitis (10% vs. 6%) en duizeligheid (5% vs. 2%). Er werden minder gevallen van artralgie gemeld (2.5% vs. 5%) en bronchitis (2% vs. 4%). (6)

Cohort studies, case-control studies

In een retrospectieve cohort studie werden patiënten (gemiddelde leeftijd 81 jaar, 73% vrouwen) behandeld met glimepiride vergeleken met glipizide of glyburide behandelde patiënten t.a.v. ernstige hypoglycemie, hartfalen, beroerte, acuut myocard infarct en sterfte voor een jaar na start medicatie. Nieuwe glimepiride gebruikers lieten een 60%

hoger risico zien op ernstige hypoglycemie vergeleken met glipizide (HR 1.6, 95% CI 1.0-2.4, p=0.04), maar niet t.o.v. glyburide. Voor hartfalen, beroerte en acuut myocard infarct werd geen verschil gezien tussen de groepen. (20)

In een cohort studie, werden patiënten met DM2 (gemiddelde leeftijd 74 jaar, 44% vrouwen) die glimepiride gebruikten vergeleken met patiënten die gliclazide gebruikten geëvalueerd ten aanzien van ernstige hypoglycaemie. De gliclazide groep had significant meer ernstige hypoglycemieën OR 5.32, p=0.004) t.o.v. de glimepiride groep. Daarnaast kwamen er in de gliclazide significant meer gevallen van 'vallen' (OR 1.45, p=0.001) en fracturen (OR 1.55, p=0.001) voor t.o.v. de glimepiride groep (vallen: 23%; fracturen 16%). Subgroep analyse in patiënten die lage doseringen gebruikten liet geen hypoglycemie of vallen zien in de glimepiride groep, maar in de gliclazide groep 31% gevallen van hypoglycemie en 32% van 'vallen'. (13)

In een prospectieve cohortstudie werd de incidentie van hypoglycaemie in 45 DM2 patiënten (gemiddelde leeftijd 79 jaar, 65% vrouwen) behandeld met glimepiride of glibenclamide bestudeerd. In de 4-jaar studie periode, de incidentie van hypoglycaemie met glimepiride was 0.86/1.000 persoon-jaren en met glibenclamide was 5,6/1.000 persoon-jaren. (12)

In een retrospectieve cohortstudie werd het risico van hypoglycaemie door glimepiride met gliclazide in oudere patiënten (gemiddelde leeftijd 73 jaar, 38% >75 jaar, 50% vrouwen) bestudeerd. In beide groepen werd geen significant verschil in de incidentie van hypoglycaemie gezien (OR 1.25; 95%CI 0.99-1.58). Ernstige hypoglycaemie liet een significant verschil gezien met de hoogste incidentie in de gliclazide groep (OR 5.62; 95%CI 1.75-18.05; p=0.004). (13)

In een cohort studie, werden patiënten met DM2 (gemiddelde leeftijd 64 jaar; 48% >65 jaar, 45% vrouwen) die glimepiride met metformine gebruikten vergeleken met patiënten die insuline met metformine gebruikten Mortaliteit gerapporteerd met insuline vs glimepiride gebruikers >65 jaar was aHR 11.88 (95%CI 6.78-20.82; p<0.001). Voor de gehele groep had had insuline ook een hoger risico op cardiovasculaire mortaliteit: aHR 7.95 (95%CI 1.65-38.3; p=0.01) en voor niet cardiovasculaire mortaliteit aHR 14.9 (95%CI 8.4-26.3; p<0.001). (21)

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

Zeer vaak: vallen, fracturen, nasofaryngitis (1,6,13,14)

Vaak: duizeligheid, urineweginfecties, artralgie, bronchitis (1,6,7)

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): verwarring, desoriëntatie, verminderd bewustzijn, slaperigheid, hyperhidrose, koud zweet, afasie, dyslalie, dysartrie, chorea, motor disfunctie.

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

Niet bekend

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?

Niet gemeld.

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Nee

Anticholinerge effecten:

Gezien het farmacologisch profiel niet te verwachten.

Delier:

Niet gemeld

Duizeligheid:

Vaak: duizeligheid (6)

Valneiging en/of motorische functie:

Zeer vaak: vallen (14)

Sedatieve effecten:

Niet gemeld

Orthostatische effecten:

Niet gemeld

Invloed op voedselinname:

Zeer zelden: misselijkheid, braken, diarree, drukgevoel of vol gevoel in de maag en buikpijn. (1)

Hemostase:

Zelden: (ernstige) trombocytopenie (1)

Cardiovasculaire bijwerkingen:

Niet gemeld

Cognitie:

Niet gemeld

Invloed op rijvaardigheid:

Het concentratie en reactievermogen van de patiënt kan verminderd zijn door een hypoglykemie of een hyperglykemie of bijvoorbeeld door visusstoornis. (1)

Intoleranties en/of allergieën:

Lactose intolerantie (1)

Behandeling van patiënten met G6PD-deficientie met sulfonylureum-derivaten kan leiden tot hemolytische anemie. (1)

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?

Toename concentratie glimeperide

Lopinavir en ritonavir remmen het metabolisme

Afname concentratie glimeperide

Niet gemeld

Overige interacties

Niet-selectieve β -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 α -receptoren stimuleert (gevolg onder andere vasoconstrictie) en β -receptoren stimuleert (gevolg onder andere vasodilatatie); door toediening van een β -blokker wordt vasoconstrictie niet langer tegengewerkt. Selectieve β -blokkers hebben deze effecten in mindere mate dan niet-selectieve β -blokkers.

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

Een niet-selectieve β -blokker wordt bij voorkeur vermeden, maar dit is niet altijd mogelijk. De 'veiligheid' van een selectieve β -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, sympatholytica 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 H₂-antagonisten kunnen de hypoglykemische werking versterken en verminderen. Clonidine kan de beginsymptomen van een hypoglykemie maskeren. (23)

Het interactiepotentieel is: klein (<5 relevante interacties met geneesmiddelgroepen, beoordeeld voor de gehele groep SU-derivaten) (1,2,23)

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

Hypoglycemie kan vallen en daarmee fracturen veroorzaken.

Werkingsmechanisme en Farmacokinetiek

Werkingsmechanisme

De werking van glimepiride berust vooral op de stimulatie van insuline-secretie door de bèta-cellen van de pancreas. Zoals bij de andere sulfonylureum derivaten is dit effect gebaseerd op een verhoogde gevoeligheid van de bèta-cellen van de pancreas voor de fysiologische glucose-stimulans. (1) Daarnaast lijkt glimepiride een meer uitgesproken extra-pancreatisch effect te hebben; een effect dat ook wordt verondersteld voor de andere sulfonylureum-derivaten.

Farmacokinetiek

Na orale toediening is de biologische beschikbaarheid van glimepiride compleet. Inname van voedsel heeft geen relevante invloed op de absorptie, maar alleen de absorptiesnelheid is iets verminderd. Maximum-serumconcentraties (C_{max}) worden bereikt ongeveer 2,5 uur na orale inname (gemiddeld 0,3 µg/ml bij een herhaalde dosering van 4 mg/dag). Er bestaat een lineair verband tussen de dosis aan de ene kant, en C_{max} en AUC (area under the time/concentration curve) aan de andere kant. De werking is maximaal na 2-4 uur en kan 24 uur aanhouden.

Metabolisering in de lever door voornamelijk CYP2C9 tot o.a. actieve hydroxymetabooliet. Eliminatie met de urine en feces als metaboolieten.

De gemiddelde serumhalfwaardetijd bij een steady state concentratie bedraagt 5 tot 8 uur. Voor de hydroxymetabooliet is dit 3-6 uur.

De farmacokinetiek was vergelijkbaar bij mannen en vrouwen, en eveneens bij jongere en oudere (boven de 65 jaar) patiënten. Bij patiënten met een lage kreatinine-klaring, bestond er een tendens tot verhoging van de glimepiride-klaring, en tot verlaging van de gemiddelde serumconcentraties, hoogstwaarschijnlijk als gevolg van een snellere eliminatie door een lagere eiwitbinding.(1)

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 (1)

Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio in de lever?

Nee.

Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte en/of is er in de praktijk therapeutisch 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 glimepiride. [Internet] Available from: https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:3::SEARCH::P0_DOMAIN,P0_LANG,P3_RVG1:H,NL,17844 [Accessed 14 september 2023]
2. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas. Geneesmiddeltekst glimepiride. [Internet] Available from: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/g/glimepiride> [Accessed 14 september 2023]
3. Pletfiches empagliflozine [Internet] Available from: [Pletfiches | VZA](#) [accessed 6 september 2023]
4. Start-stop criteria Available from: https://richtlijndatabase.nl/gerelateerde_documenten/f/11821/STOP%20START%20NL%20criteria.pdf [Accessed 6 september 2023]
5. Nybäck-Nakell Å, Adamson U, Lins PE, Landstedt-Hallin L. Adding glimepiride to insulin+metformin in type 2 diabetes of more than 10 years' duration--a randomised, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014 Feb;103(2):286-91
6. Schernthaner G, Durán-García S, Hanefeld M, et al. Efficacy and tolerability of saxagliptin compared with glimepiride in elderly patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled study (GENERATION). *Diabetes Obes Metab.* 2015 Jul;17(7):630-8
7. Ferrannini E, Fonseca V, Zinman B, et al. Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin vs. glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy. *Diabetes Obes Metab.* 2009 Feb;11(2):157-66
8. Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T, et al. 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet.* 2012 Aug 4;380(9840):475-83
9. Gallwitz B, Rosenstock J, Patel S, et al. Regardless of the degree of glycaemic control, linagliptin has lower hypoglycaemia risk than all doses of glimepiride, at all time points, over the course of a 2-year trial. *Diabetes Obes Metab.* 2015 Mar;17(3):276-84
10. Terauchi Y, Yamada Y, Ishida H, et al. Efficacy and safety of sitagliptin as compared with glimepiride in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus aged ≥ 60 years (START-J trial). *Diabetes Obes Metab.* 2017 Aug;19(8):1188-1192
11. He W, Yuan G, Han Y, et al. Glimepiride Use is Associated with Reduced Cardiovascular Mortality in Patients with Type 2 Diabetes and Chronic Heart Failure: A Prospective Cohort Study. *Eur J Prev Cardiol.* 2022 Dec 27:zwac312
12. Holstein A, Plaschke A, Egberts EH. Lower incidence of severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamide. *Diabetes Metab Res Rev.* 2001 Nov-Dec;17(6):467-73

13. Fouad Algendy A, Illigens B, Alyazeedi A. Increased Frequency of Severe Hypoglycemia with the Modified-Release Gliclazide Compared to Glimpiride in Diabetic Older Adults; Propensity Score-Adjusted Analysis. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2022 May 19;15:1563-1575
14. Espeland MA, Pratley RE, Rosenstock J, et al. Cardiovascular outcomes and safety with linagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, compared with the sulphonylurea glimepiride in older people with type 2 diabetes: A subgroup analysis of the randomized CAROLINA trial. *Diabetes Obes Metab.* 2021 Feb;23(2):569-580
15. Hartley P, Shentu Y, Betz-Schiff P, et al. Efficacy and Tolerability of Sitagliptin Compared with Glimpiride in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Inadequate Glycemic Control: A Randomized, Double-Blind, Non-Inferiority Trial. *Drugs Aging.* 2015 Jun;32(6):469-76
16. Matthews DR, Dejager S, Ahren B, et al. Vildagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk compared with glimepiride, with no weight gain: results from a 2-year study. *Diabetes Obes Metab.* 2010 Sep;12(9):780-9
17. Umayahara R, Yonemoto T, Kyou C, et al. Low-dose glimepiride with sitagliptin improves glycemic control without dose-dependency in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on high-dose glimepiride. *Endocr J.* 2014;61(12):1163-70
18. Inoue K, Ikegami H, Fujisawa T, et al. Less frequent body weight gain in elderly type 2 diabetic patients treated with glimepiride. *Geriatrics and Gerontology International* 2003;3:56-59
19. Simpson SH, Lee J, Choi S, et al. Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015 Jan;3(1):43-51
20. Zullo AR, Riester MR, Hayes KN, et al. Comparative safety of sulfonylureas among U.S. nursing home residents. *J Am Geriatr Soc.* 2023 Apr;71(4):1047-1057
21. Yen FS, Hsu CC, Su YC, et al. Impacts of early insulin treatment vs glimepiride in diabetic patients with background metformin therapy: A nationwide retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2021 Mar 5;100(9):e25085
22. Rosenkranz B, Profozic V, Metelko Z, et al. Pharmacokinetics and safety of glimepiride at clinically effective doses in diabetic patients with renal impairment. *Diabetologia.* 1996 Dec;39(12):1617-24
23. KNMP. Kennisbank. Glimeperide. [Internet] Available from: https://kennisbank.knmp.nl/article/Informatorium_Medicamentorum/S607.html [Accessed 21st March 2024] Nota bene: deze bron is niet vrij beschikbaar.
24. Geneesmiddelen bij levercirrose. [Internet] Available from: <https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl/zorgverleners/geneesmiddelen/sulfonylureumderivaten/> [Accessed 2nd April 2024]
25. Federatie medisch specialisten (FMS). Kennisdocument Bloedglucoseverlagende middelen. Bijlage van multidisciplinaire richtlijn Polyfarmacie bij ouderen. [Internet] Available from: https://ephor.nl/wp-content/uploads/Eindversie-Kennisdocument-Bloedglucoseverlagende-middelen_0.pdf [Accessed 2nd April 2024]