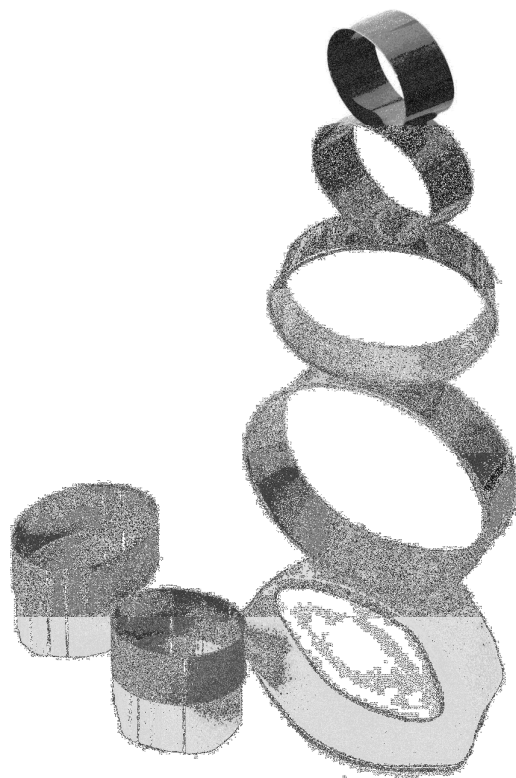




Comité voor de evaluatie van
de medische praktijk
inzake geneesmiddelen

Consensusvergadering - 29 november 2012

Doelmatige medicamenteuze behandeling bij type 2-diabetes in de eerstelijnsgezondheidszorg



Juryrapport

Volledige (lange) tekst

Promotor

Mevrouw L. ONKELINX, Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid

en

Het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen (CEG)

Voorzitter: M. VERMEYLEN

Vice-voorzitter: P. CHEVALIER

Secretaris: H. BEYERS

Leden: M. BAUVAL, G. BEUKEN, J. BOCKAERT, A. BOURDA, M.-H. CORNELY, J. CREPLET, E. DE BAERDEMAEKER, Ch. de GALOCSY, J.-P. DEHAYE, J. DE HOON, H. DENEYER, M. DE ROECK, M. DEVRIESE, C. ELSÉN, J. GERARD, G. HANS, F. HELLER, Y. HUSDEN, P. LACOR, G. NIESTEN, F. PROFILI, J. ROSILLON, A. SCHEEN, W. SCHROOYEN, E. SOKOL, F. SUMKAY, C. VAN DEN BREMT, R. VANDER STICHELE, O. VAN DE VLOED, P. VAN HOORDE, B. VAN ROMPAEY, L. WILLEMS, D. ZAMUROVIC.

Organisatiecomité:

Voorzitter: G. VERPOOTEN

Secretaris: H. BEYERS (RIZIV)

Deskundigen: J. RUIGE, M. VANHAEVERBEEK

Vertegenwoordiger bibliografiegroep: G. GOESAERT

Vertegenwoordiger leescomité : A. VAN MEERHAEGHE

Leden CEG: P. CHEVALIER, F. NIESTEN, O. VAN DE VLOED

Bibliografiegroep:

Vzw Farmaka asbl (sprekers tijdens de consensusvergadering: H. DECAT, G. GOESAERT, G. VANDERMEIREN, M. VANHAEVERBEEK)

Deskundigen (sprekers)

P. ARNOUITS, K. BOUSSERY, L. CRENIER, C. DE BLOCK, F. FÉRY, F. NOBELS, J. RUIGE, A. SCHEEN, J.-P. THISSEN, J. WENS

Praktische voorbereiding

H. BEYERS en D. VAN DEN BERGH, Beheerseenheid voor de Farmaceutische Verstrekkingen, Dienst voor Geneeskundige Verzorging, RIZIV

Verantwoordelijke uitgever: J. DE COCK, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel

Consensusvergadering

29 november 2012

Doelmatige medicamenteuze behandeling bij type 2- diabetes in de eerstelijnsgezondheidszorg

Juryrapport Volledige (lange) tekst

Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering
Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen

Het systematisch onderzoek naar de beschikbare gegevens in de wetenschappelijke literatuur (uitgevoerd door vzw Farmaka asbl), de teksten van de deskundigen en eventuele bijkomende exemplaren van het juryrapport kunnen worden aangevraagd bij Herman Beyers, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel (fax 02/739 77 11, e-mail herman.beyers@riziv.fgov.be). Het juryrapport kan ook worden geconsulteerd op de RIZIV-website (www.riziv.fgov.be: "Geneesmiddelen en andere..." – "Consensusvergaderingen": <http://www.riziv.fgov.be/drug/nl/statistics-scientific-information/consensus/index.htm>).

Samenstelling van de jury

Vertegenwoordigers artsen

Peter Dieleman (huisarts)
Marius Laurent (specialist)
Pierre-Joël Schellens (huisarts) Vice-voorzitter
Veerle Van der Stighelen (huisarts)
Michel Vanhalewyn (huisarts)
Raf van Hoeyweghen (specialist) Voorzitter

Vertegenwoordigers verzekeringsinstellingen

Carina Bonnewyn
Heidi Goethals

Vertegenwoordigers apothekers

Nathalie Duquet
Charlotte Verrue

Vertegenwoordiger paramedici

Anne De Vits

Vertegenwoordigers publiek

Stijn Deceukelier
Hanelore Storms

Secretariaat tijdens de juryvergaderingen

Herman Beyers (RIZIV)

Lijst van gebruikte afkortingen

ATC	Anatomical Therapeutic Chemical Classification
BCFI	Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie
BI	Betrouwbaarheidsinterval
BMI	Body mass index
CEG	Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen
CKD	Chronic Kidney Disease
CVA	Cerebrovasculair accident
CVZ	Cardiovasculaire ziekte
DDD	Defined Daily Dose
DM	Diabetes
DPP-4-remmers	Dipeptidylpeptidase-4-remmers = gliptines
E	Eenheden
EBM	Evidence Based Medicine
eGFR	Estimated glomerular filtration rate / Geschatte glomerulaire filtratie snelheid
EASD	European Association for the Study of Diabetes
FDA	Food and Drug Administration (USA)
FG	Fasting (plasma) glucose = Nuchtere (plasma)glucose
g	Gram
GDM	Gestational diabetes mellitus = zwangerschapsdiabetes
GLP	Glucagon-like peptide
HR	Hazard Ratio
IDF	International Diabetes Federation
IFG	Impaired fasting glucose = verstoorde nuchtere glucose
IGF	Insulin-like growth factor
IGH	Increased glycated hemoglobin = Verhoogd geglyceerd hemoglobine
IGT	Impaired glucose tolerance = verstoorde glucozetolerantie
L	Liter
µg	Microgram
mg	Milligram
MI	Myocardinfarct
mL	Milliliter
MPR	Medication Possession Ratio
NA	Not applicable
NNT	Number needed to treat
NSAID	Niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen
OGTT	Oral Glucose Tolerance Test
OR	Odds Ratio
RAAS	Renine-angiotensine-aldosteron systeem
RCT	Randomized Controlled Trial
RIZIV	Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering
RR	Relative risk
SC	Subcutaan

TZD	Thiazolidinedionen
WHO	World Health Organization

Inleiding

Op donderdag 29 november 2012 organiseerde het RIZIV een consensusconferentie over de doelmatige medicamenteuze behandeling bij type 2-diabetes in de eerstelijnsgezondheidszorg.

Deze consensusvergadering is de achtentwintigste in de reeks.

Het behoort tot de taak van het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen (CEG) om tweemaal per jaar een consensusvergadering te organiseren. Die consensusvergaderingen zijn bedoeld om de medische praktijk inzake geneesmiddelen in een bepaalde sector, in vergelijking met andere mogelijke behandelingen, te evalueren en om een synthese te maken van de beschikbare evidentie en adviezen van experts in het domein.

Uit epidemiologische gegevens blijkt dat over heel de wereld de prevalentie van type 2-diabetes toeneemt. Een gelijkaardige evolutie kunnen wij in België waarnemen, zoals zal blijken uit de Farmanet gegevens die op deze conferentie zullen meegedeeld worden. Naast genetische voorbeschikking zijn vooral lifestyle factoren zoals obesitas, sedentair leven, urbanisatie en toegenomen leeftijd van de bevolking hiervoor verantwoordelijk.

Type 2-diabetes is niet alleen een aandoening die gekenmerkt wordt door afwijkingen in het glucose- en vetmetabolisme, maar vooral een risicofactor voor cardiovasculaire comorbiditeit. De ontwikkeling van diabetische macro- en microangiopathie leidt tot schade in diverse organen zoals nieren, ogen, hart, centrale en perifere zenuwstelsel. De diabetespatiënt heeft daarom een belangrijk risico op ischemisch hartlijden, cerebrovasculaire accidenten en perifeer vaatlijden. Het is duidelijk dat een doeltreffende behandeling van type 2-diabetes niet alleen gericht moet zijn op de correctie van de metabolische afwijkingen maar vooral op het voorkomen van deze orgaanschade.

De consensusvergaderingen richten zich tot de voorschrijvers van de eerstelijnszorg. Het thema van vandaag zal dus worden beperkt tot de aspecten die rechtstreeks betrekking hebben op de medische beslissingen die in de eerstelijnszorg worden genomen. Belangrijke aspecten van de behandeling van diabetes kwamen al aan bod in recente consensusconferenties. Voor onder andere de preventie van cardiovasculaire en cerebrovasculaire aandoeningen verwijzen wij u naar de desbetreffende juryrapporten.

Wereldwijd zijn alle richtlijnen het eens om metformine te beschouwen als het eerstelijns-geneesmiddel bij de behandeling van type 2-diabetes. Daarom zal de discussie tijdens deze conferentie zich vooral richten op de alternatieven voor metformine bij contra-indicatie of intolerantie, en op de plaats van de andere antidiabetica en insuline, wanneer metformine alleen onvoldoende doeltreffend is. Tevens zal de aanpak in de eerstelijnszorg van prediabetes besproken worden. Tenslotte eindigt de conferentie met een panelgesprek tussen een huisarts, een diabetoloog en een apotheker. De onderwerpen die de sprekers zullen aansnijden, elk vanuit hun eigen perspectief, zijn de factoren die een optimale behandeling van diabetes in de weg staan en op welke wijze hierin verbetering kan gebracht worden in de dagelijkse praktijk.

1. Methodologie van de consensusvergadering

De methodologie gebruikt voor deze conferentie volgt de aanbevelingen van het Franse NAAGE (Nationaal Agentschap voor Accreditatie en GezondheidsEvaluatie¹).

1. De **promotor** is het RIZIV en de conferentie is georganiseerd door het "Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen". Dit organisme beslist over de keuze van het onderwerp en bepaalt de te bereiken doelen.
2. Het **organisatiecomité** is opgericht door het RIZIV op initiatief van het Comité onder 1. Het specificeert de te bespreken thema's, en stelt de leden aan van respectievelijk de bibliografische groep, de groep deskundigen, en de jury.
3. De **bibliografiegroep** heeft een overzicht van de literatuur gemaakt, op basis van publicaties die hun wetenschappelijke waarde bewezen hebben. De literatuurgegevens worden gewogen naar niveau van zekerheid, volgens de principes van EBM.
4. De **deskundigen** hebben, ieder rond een specifieke topic, een uiteenzetting voorbereid en gepresenteerd op de conferentie op 29 november 2012. Een synthesetekst hiervan werd ter beschikking gesteld.
5. De **jury** heeft deelgenomen aan de conferentie en is nadien in discussie samengekomen om de conclusies in het hiernavolgende rapport op te stellen. Deze discussies vonden plaats in een zeer constructieve sfeer en leidden tot een gemeenschappelijk standpunt verwoord in deze consensustekst. Het doel was een synthese te maken van de wetenschappelijke gegevens die openbaar werden gemaakt door de bibliografie groep en de deskundigen, en een antwoord te formuleren op de vooraf vastgestelde vragen.

² Les conférences de consensus: base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 - Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
Service communication et diffusion 159, rue Nationale 75640 Paris Cedex 13
I.S.B.N. :2-910653-45-5

2. GRADE:

- **Niveaus van bewijskracht, toegekend aan conclusies**
- **Graden van aanbeveling**

Niveaus van bewijskracht

A. High quality of evidence

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT van uitstekende methodologische kwaliteit en dat de bevindingen consistent zijn over meerdere studies.

B. Moderate quality of evidence

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT met ernstige methodologische tekortkomingen (serious limitations) of dat meerdere studies inconsistente resultaten vinden.

C. Low (of very low) quality of evidence

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT met zeer ernstige methodologische tekortkomingen (very serious limitations) of dat een conclusie gebaseerd is op RCT met ernstige methodologische tekortkomingen (serious limitations) en dat meerdere studies inconsistente resultaten vinden.

Graad van aanbeveling

1. Sterke aanbeveling

De voordelen van een bepaalde interventie of actie overtreffen duidelijk de nadelen of risico's.

2. Zwakke aanbeveling

Er is een evenwicht tussen de voordelen en de nadelen of risico's van een bepaalde interventie of actie.

3. Overzicht vragen

Aan de jury werd gevraagd, na het doornemen van de bibliografie en het aanhoren van de deskundigen, een antwoord te formuleren op de volgende vragen:

1. Epidemiologie en therapeutische doelen

Vraag 1

Wat is de streefwaarde voor HbA_{1c} in functie van bepaalde patiëntenkenmerken om een optimale balans tussen doeltreffendheid en veiligheid te bekomen?

2. Behandeling van type 2-diabetes

Monotherapie

Vraag 2

Wat zijn absolute en relatieve **contra-indicaties** voor metformine en wat zijn dan de alternatieven?

Vraag 3

Wat is de optimale manier om metformine te gebruiken en wat zijn de alternatieven bij **intolerantie**?

Als metformine alleen niet meer volstaat

Vraag 4

Welke antidiabetica kunnen aan metformine worden geassocieerd wanneer de doelstellingen niet bereikt worden?

Vraag 5

Wat zijn de indicaties voor het toevoegen van insulines en met welke insuline moet er worden gestart?

3. Behandeling van prediabetes

Vraag 6

Wanneer kan men spreken over prediabetes en wat zijn de gevolgen op lange termijn met name op gebied van progressie naar diabetes en op gebied van cardiovasculaire morbiditeit?

Vraag 7

Welke antidiabetica kunnen gebruikt worden bij prediabetes om de progressie naar overte diabetes af te remmen en de cardiovasculaire prognose van prediabetes te verbeteren?

4. Behandeling van type 2-diabetes: verbeteringsfactoren en obstakels in de dagelijkse praktijk

Vraag 8

Behandeling van type 2 diabetes: verbeteringsfactoren en obstakels in de dagelijkse praktijk?

4. Definities²

Incidentie

De incidentie is het aantal nieuwe zieken of ziekten in een populatie over een bepaalde periode (meestal één jaar). De incidentie kan op twee manieren worden weergegeven; als cumulatieve incidentie of al incidentiecijfer.

De *cumulatieve incidentie* is de proportie van het aantal personen in een populatie dat binnen een bepaalde tijdsperiode een ziekte ontwikkelt. Deze wordt berekend door het aantal nieuwe gevallen tijdens de onderzoeksperiode te delen door het aantal personen zonder ziekte in de populatie in het begin van de onderzochte tijdsperiode.

Het *incidentiecijfer* wordt berekend door het aantal nieuwe zieken in een bepaalde periode te delen door de “populatie at risk”. De “populatie at risk” wordt bepaald door het totaal tijdseenheden dat alle personen in het onderzoek het risico liepen om de ziekte te ontwikkelen, bijv. per 1000 patiënt-jaren.

Offsettijd

De periode tijdens dewelke het effect van de behandeling voortduurt na het stopzetten ervan.

Prevalentie

De prevalentie is het aantal zieken of ziekten in een populatie op een gegeven moment. De prevalentie wordt meestal weergegeven als een percentage, het *prevalentiecijfer*. Dit is het aantal zieken of ziekten gedeeld door het totale aantal onderzochte personen.

Quality Adjusted Life Years (QALY)

Hierbij wordt de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven bij perfecte gezondheid gelijkgesteld aan 1 en komt de dood overeen met waarde 0. De voor kwaliteit van leven gecorrigeerde jaren (Quality Adjusted Life Years, QALY) is dan de kwaliteit van leven in een bepaalde toestand vermenigvuldigd met de tijd doorgebracht in deze toestand.

Werkzaamheid

Het begrip “**werkzaamheid**” (“**efficacy**”) verwijst naar het effect van een interventie in een gecontroleerde omgeving.

² Bronnen:

- van Driel M. Minerva Verklarende woordenlijst voor Evidence-Based Medicine. 2001
- Farmaco-economie, Prof. Simoens, KULeuven

Doeltreffendheid

Het begrip **“doeltreffendheid”** of **“effectiviteit”** (**“effectiveness”**) verwijst naar het effect van een interventie in de dagelijkse klinische praktijk. De **“doeltreffendheid”** of **“effectiviteit”** van een interventie is over het algemeen lager dan de **“werkzaamheid”** omwille van factoren zoals de beperkte therapietrouw van de patiënt.

Doelmatigheid

Een economische evaluatie is een vergelijkende analyse van minstens twee interventies op basis van zowel de kosten als hun effect op de gezondheid. Een economische evaluatie doet uitspraak over de **“efficiëntie”** of **“doelmatigheid”** van een interventie door de kosten met de effectiviteit te vergelijken. Efficiëntie is dus de verhouding tussen de kosten en het effect op de gezondheid in de normale klinische praktijk.

Een algemene regel is dat een te evalueren interventie wordt vergeleken met het meest efficiënte huidige alternatief. Indien dit niet gebeurt dan verhoogt men de efficiëntie van de te evalueren interventie op een misleidende manier.

5. Overzicht van de specialiteiten

Voor een constant bijgewerkt overzicht van de vergunde geneesmiddelen die aan bod komen in dit juryrapport verwijzen wij naar de webstek van het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (<http://www.bcfi.be>).

6. Kritische beschouwingen van het leescomité en de literatuurgroep

Populatie

De inclusiecriteria van de studies waren vaak nauw omschreven, waarbij patiënten met comorbiditeit en hoog risico van complicaties, zoals nierlijden, leverlijden en cardiovasculair lijden, geëxcludeerd werden. Hierdoor zijn de studieresultaten niet toepasbaar op de gehele populatie met type 2-diabetes.

De maximale leeftijd van inclusie was meestal 75 tot 80 jaar. Toch waren geïncludeerde patiënten vaak van middelbare leeftijd: de gemiddelde leeftijd in studies was 50-60 jaar. Diabetes is een chronische aandoening, waarvan de prevalentie stijgt met de leeftijd. Er is onvoldoende informatie over antidiabetica bij ouderen (>75 jaar).

Eindpunten

De overgrote meerderheid van de studies was ontworpen rond intermediaire of surrogaat eindpunten. De meeste studies rapporteren verandering in HbA_{1c}, andere glykemische eindpunten en vaak ook gewichtsverandering. Het is niet zeker dat deze merkers een goede reflectie zijn van een verandering in klinisch belangrijke, harde uitkomsten.

Gegevens over harde eindpunten zijn zeer schaars: van alle geïncludeerde studies zijn er slechts 7 die harde eindpunten rapporteren als primaire uitkomstmaat. Vijf van deze studies waren ontworpen om de 'optimale' HbA_{1c} target te onderzoeken.

Het doel van antidiabetica, naast het vermijden van symptomatische hyperglykemie, is immers het verminderen van het risico op cardiovasculaire aandoeningen, beroerte, microvasculaire aandoeningen en vroegtijdig overlijden. Informatie over deze eindpunten is echter zeer schaars.

De uitkomstmaten voor veiligheid werden meestal gerapporteerd als ongewenste effecten, zonder statistische toets, waardoor we slecht beperkte informatie verkrijgen rond veiligheid van de geneesmiddelen.

Studies die enkel 'quality of life' uitkomsten rapporteren, werden niet geïncludeerd in deze review. Nochtans kan levenskwaliteit een doorslaggevende factor zijn bij het kiezen voor een bepaalde behandeling. De levenskwaliteit kan bijvoorbeeld lager zijn met insuline, of een lagere HbA_{1c}-waarde staat niet noodzakelijk voor een betere kwaliteit van leven.

Studieduur

De duur van studies is vaak kort. Type 2-diabetes is een chronische aandoening waarbij gewoonlijk levenslang antidiabetica en andere geneesmiddelen moeten genomen worden. Sommige ongewenste effecten ontwikkelen zich mogelijk pas na meerdere jaren. Informatie over harde eindpunten en veiligheid op lange termijn kan enkel worden verkregen met een langere follow-up.

Setting

Slechts weinig studies rapporteerden de setting op duidelijke wijze. Voor de meeste gegevens is het onduidelijk of de studie in de eerste lijn of de tweede lijn werd uitgevoerd.

Methodologische problemen

- Zo goed als alle studies waren gesponsord door de industrie.
- De kwaliteit van de studie-opzet was vaak verminderd door het onduidelijk of niet beschrijven van de manier van randomiseren of blinderen. Studies met insuline of GLP-1 agonisten waren open label, evenals studies die leefstijlinterventies opnamen in 1 arm. Dit is te begrijpen gezien de aard van de interventie, maar hierdoor vermindert de methodologische kwaliteit van deze studies.
- Vaak gebruiken studies een run-in periode (placebo run-in of titratie/stabilisatie van het geneesmiddel), om te vermijden dat patiënten met ongewenste effecten of slechte therapietrouw worden geïncludeerd. Dit vermindert de toepasbaarheid van de studieresultaten.
- Studies waren niet in de eerste plaats ontworpen om veiligheid te evalueren.
- De geïncludeerde meta-analyses werden vaak als 'low quality' gescoord en hebben slechts een beperkte toepasbaarheid door de heterogeniteit van de geïncludeerde interventies en door de inclusie van studies van lage kwaliteit.

Het leescomité en de literatuurgroep willen de aandacht vestigen op de volgende punten bij het kritisch beoordelen van bewijs uit de literatuur.

- Studies die samengestelde eindpunten gebruiken stellen ons voor meerdere problemen. Soms is het eindpunt samengesteld uit zowel ernstige gebeurtenissen (bijv. mortaliteit) en minder ernstige, clinicus-gedreven gebeurtenissen (bijv. de nood aan retinale fotocoagulatie). Wanneer de minder ernstige gebeurtenissen talrijker zijn, kan dit het klinisch belang van het samengesteld eindpunt beïnvloeden.
- Studies worden ontworpen rond een primair eindpunt. Wanneer meerdere secundaire eindpunten (bijv. UKPDS, PROactive) worden gerapporteerd, moet men voorzichtig zijn. Enkel wanneer het primaire eindpunt van de studie statistisch significant is, kan een significant resultaat van een secundair eindpunt beschouwd worden als ondersteunend bewijs van de primaire uitkomst.
- Een number needed to treat (NNT) is altijd specifiek voor een bepaalde studie. Dit cijfer wordt beïnvloed door het initiële risico in de studiestudiepopulatie en door de studieduur. Als een algemene regel moet men stellen dat NNT's van verschillende studies niet met mekaar kunnen vergeleken worden.

Target (Doel)

Het vastleggen van een HbA_{1c}-doel in een interventiestudie is arbitrair en dit doel is veranderd doorheen de jaren. Bijv. het doel voor intensieve behandeling in de UKPDS-studie is vergelijkbaar met het doel voor standaardbehandeling in nieuwere trials.

Monotherapie

Het literatuuroverzicht probeerde bewijs te verzamelen rond alternatieven voor metformine als eerste lijns behandeling, wanneer er intolerantie of contra-indicaties voor metformine zijn. Patiënten met contra-indicaties voor metformine (nierlijden, leverlijden, hartfalen) werden echter vaak geëxcludeerd uit studies. Deze studies hebben dus slechts een beperkt nut op dit vlak.

Daarnaast waren er geen studies met hypoglykemiërende sulfamiden in monotherapie die beantwoordden aan de inclusiecriteria.

Lange termijn studies en vergelijkende studies met de nieuwere antidiabetica zijn zeldzaam. Meer studies met informatie over harde eindpunten en veiligheid zijn nodig.

Combinatietherapie

Bitherapie versus monotherapie

(Oudere) studies met hypoglykemiërende sulfamiden voldeden vaak niet aan de inclusiecriteria.

Er is onvoldoende bewijs om te beoordelen of het toevoegen van een tweede geneesmiddel aan bestaande monotherapie de mortaliteit en morbiditeit doet dalen.

Bitherapie versus bitherapie

Ook hier ontbreekt het de bibliografiegroep aan informatie over harde eindpunten. Informatie over veiligheid (op lange termijn) is onbestaande of inadequaet gerapporteerd.

Prediabetes

De studiegegevens over de preventie van diabetes met antidiabetica zijn beperkt. De studies zijn in het algemeen van lage kwaliteit en de externe validiteit is laag. De heterogeniteit van de studiepopulaties, de intensiteit van leefstijlinterventies, de aanvaardbaarheid van geneesmiddelen en de bestudeerde outcomes verminderen allen de toepasbaarheid in de praktijk.

De studies in populaties met prediabetes waren ontworpen om de preventie van type 2-diabetes of het vertragen van de ontwikkeling van type 2-diabetes te meten als primair eindpunt. De vraag is echter: wordt de diabetes echt vermeden (disease-modifying) of is de diabetes niet 'zichtbaar' door het gebruik van de antidiabetica?

De definitie van diabetes is een conventie. Deze definitie is veranderd doorheen de jaren. Wanneer de wetenschappelijke gemeenschap accepteert dat diabetes enkel door puur 'glykemische' criteria wordt gedefinieerd, is een eindpunt dat deze strikte definitie 'vermijden van type 2-diabetes' hanteert, in se correct. Het betreft echter geen klinisch event. De vraag die we ons moeten stellen is: wat kunnen we doen om het (verhoogde) cardiovasculaire risico bij deze patiënten te verminderen?

Geen enkele studie bekijkt harde eindpunten als primaire uitkomstmaat. Enkel de Origin-studie includeerde een kleine subpopulatie patiënten met prediabetes, maar voor deze subpopulatie kunnen geen conclusies getrokken worden voor harde uitkomsten.

8. Cijfers over het gebruik van antidiabetische geneesmiddelen

(Gebaseerd op de tekst van Dr. Marc Van de Castele (Van de Castele 2012)) (Jaarrapporten RIZIV, Consensusvergadering 2008, Infospot RIZIV 2010, Inzucchi 2012, Charlton 2011, Ussher 2012)

8.1. Farmaceutische gegevens van het RIZIV

8.1.1. Farmaceutische uitgaven

De RIZIV-uitgaven van antidiabetische farmaca in de publieke apotheken bedroegen in 2011 afgerond 144,2 miljoen EUR (bron: Farmanet) en in de ziekenhuizen approximatief 1,1 miljoen EUR (extrapolatie cijfers 1^{ste} semester 2011 ziekenhuisapotheken). In de ziekenhuizen zijn al deze farmaca geforfaitariseerd.

De evolutie van de farmaceutische uitgaven voor antidiabetische farmaca in de publieke apotheken wordt in Tabel 1 weergegeven voor de laatste 10 jaar. Bron van Tabel 1 en tot met Tabel 11: Farmanet. Tevens geeft Tabel 1 de financiële opdeling voor de drie grote klassen: insulines & analogen, perorale antidiabetica en de subcutane incretino-mimetica. Tabel 1 geeft ook het percentage van de kost van insuline-analogen binnen de klasse van insulines en analogen, alsook het percentage van de kost van originele specialiteiten binnen de klasse van perorale antidiabetica.

Tabel 1. RIZIV-uitgaven antidiabetische farmaca

EUR / jaar	Insulines & analogen 1	% analogen 1 = 100%	perorale farmaca 2	% originele specialiteiten 2 = 100%	SC incretino-mimetica 3	TOTAAL EUR 1+2+3
2002	38.096.233	6	33.017.448	86	0	71.113.682
2003	41.219.458	7	35.667.130	88	0	76.886.588
2004	47.816.133	26	39.214.114	90	0	87.030.246
2005	51.113.349	36	40.529.243	92	0	91.642.593
2006	55.975.350	45	42.962.200	92	0	98.937.551
2007	59.739.554	51	44.864.899	93	0	104.604.453
2008	67.738.671	58	50.058.661	93	1.302.916	119.100.248
2009	70.741.618	67	50.348.206	94	3.448.291	124.538.115
2010	73.713.744	72	54.999.177	93	5.239.241	133.952.163
2011	76.020.575	76	59.327.078	93	8.881.721	144.229.374

In Tabel 2 geven we de volumes van antidiabetische farmaca in de publieke apotheken. Volumes zijn weergegeven in de door de WHO vastgelegde rekeneenheid voor geneesmiddelen, namelijk de Defined Daily Dose (DDD). Ter illustratie van een DDD, voor alle insulinepreparaten is de rekeneenheid 40 hypoglycemiërende eenheden per dag. Tevens geeft Tabel 2 het percentage van het volume van insuline-analogen binnen de klasse van insulines en analogen, alsook het percentage van het volume van originele specialiteiten binnen de klasse van perorale antidiabetica.

Tabel 2. Volumes van antidiabetische farmaca

DDD / jaar	Insulines & analogen 1	% analogen 1 = 100%	perorale farmaca 100% 2	% originele specialiteiten 2 = 100%	SC incretinomimetica 3	TOTAAL DDD 1+2+3
2002	38.922.434	5	95.499.016	85	0	134.421.449
2003	40.711.561	6	102.413.986	86	0	143.125.548
2004	43.916.359	21	107.728.476	87	0	151.644.835
2005	45.543.982	30	110.903.335	88	0	156.447.317
2006	48.905.286	37	115.885.021	88	0	164.790.307
2007	52.247.997	43	121.534.669	88	0	173.782.666
2008	58.267.267	51	135.678.462	89	420.561	194.366.290
2009	60.448.263	59	144.703.030	90	1.143.937	206.295.230
2010	63.696.856	64	161.303.131	90	1.722.139	226.722.126
2011	65.488.763	69	168.915.175	90	2.735.690	237.139.628

In Tabel 1, de Tabel van de RIZIV-uitgaven, was er een opvallende trend. Op 10 jaar tijd zijn de farmaceutische uitgaven verdubbeld doch uit Tabel 2 blijkt vervolgens dat het volume niet verdubbeld is: slechts + 76% toename in de voorbije decade. De verklaring voor deze trend ligt voor de hand: 1° een toenemend gebruik van duurdere insuline-analogen in dit land en 2° een markt van tabletten nauwelijks open voor generieke geneesmiddelen; de komst van glitazones en later deze van gliptines betekenden een erosie van generieke tabletten.

Voor het jaar 2011 wordt vervolgens in Tabel 3 het relatief gewicht, zowel financieel als in volume, gegeven van de 3 klassen van antidiabetische farmaca (ATC-code A10).

Tabel 3. RIZIV-uitgaven en volumes van antidiabetische farmaca in 2011

2011	RIZIV-uitgaven (EUR)	%	Volumes (DDD)	%
insulines & analogen	76.020.575	53	65.488.763	28
perorale farmaca	59.327.078	41	168.915.175	71
SC incretinomimetica	8.881.721	6	2.735.690	1
TOTAAL	144.229.374	100	237.139.628	100

Voor elk van de klassen volgen hieronder in Tabellen 4, 5 en 6 de Farmanet-data per medicament in 2011.

Elke lijn uit de Tabel geeft het geheel weer van alle vergoede presentaties van deze ene molecule in het jaar 2011.

Voor MIXTARD® in Tabel 5 en AVANDIA® in Tabel 6 was het jaar 2011 overigens het laatste jaar van commercialisatie en terugbetaling in dit land.

Tabel 4. RIZIV-uitgaven en volumes van insulines en analogen in het jaar 2011

Insulines en analogen in 2011	Medicament	ATC-code molecule	RIZIV-uitgaven (EUR)	%	Volumes (DDD)	%
(ultra-) snelwerkend	ACTRAPID humaan	A10AB01	4.886.303	31	5.590.425	35
	HUMULINE REGULAR humaan	"	388.503		438.688	
	INSUMAN RAPID humaan	"	41.257		46.938	
	HUMALOG insuline lispro	A10AB04	2.626.541		2.398.100	
	NOVORAPID insuline aspart	A10AB05	13.795.837		12.429.613	
	APIDRA insuline glulisine	A10AB06	2.041.118		1.859.938	
middel-langwerkend	HUMULINE NPH humaan	A10AC01	354.073	5	399.500	7
	INSULATARD humaan	"	3.559.229		4.121.463	
	INSUMAN BASAL humaan	"	55.153		71.825	
mengsels snel- en middel-langwerkend	HUMULINE xx/xx humaan	A10AD01	842.610	32	951.450	36
	MIXTARD humaan	"	8.182.284		8.739.550	
	HUMALOG MIX insuline lispro	A10AD04	1.886.870		1.699.125	
	NOVOMIX insuline aspart	A10AD05	13.247.237		12.182.325	
langwerkend	LANTUS insuline glargine	A10AE04	19.499.480	32	12.021.075	22
	LEVEMIR insuline detemir	A10AE05	4.614.081		2.538.750	
Totaal		A10A	76.020.575	100	65.488.763	100

Tabel 5. RIZIV-uitgaven en volumes van perorale antidiabetica in 2011

Perorale farmaca in 2011	Medicament	ATC-code molecule	RIZIV-uitgaven (EUR)	%	Volumes (DDD)	%
biguaniden	GLUCOPHAGE, METFORMAX metformine	A10BA02	20.330.440	34	89.425.454	53
hypoglykemiërende sulfamiden	DAONIL, EUGLUCON glibenclamide	A10BB01	783.077	22	2.623.079	30
	GLIBENESE, MINIDIAB glipizide	A10BB07	216.267		811.319	
	GLURENORM gliquidon	A10BB08	2.909.781		10.075.578	
	UNIDIAMICRON gliclazide	A10BB09	6.883.645		27.499.223	
	AMARYLLE glimepiride	A10BB12	2.169.397		10.006.756	
glitazonen	AVANDIA rosiglitazon	A10BG02	2.562	2	2.184	< 1
	ACTOS pioglitazon	A10BG03	904.920		546.784	
gliniden	NOVONORM repaglinide	A10BX02	6.958.118	12	12.124.556	7
gliptines (DPP-4-remmers)	JANUVIA sitagliptin	A10BH01	9.469.068	26	6.306.062	6
	GALVUS vildagliptin	A10BH02	3.198.712		2.025.090	
	ONGLYZA saxagliptin	A10BH03	2.757.251		1.992.452	
	TRAJENTA linagliptin	A10BH05	0		0	
vaste associaties	GLUCOVANCE metformine + glibenclamide	A10BD02	1.317.386	5	4.561.200	3
	AVANDAMET metformine + rosiglitazon	A10BD04	61		56	
	JANUMET metformine + sitagliptin	A10BD07	467.123		306.656	
	EUCREAS metformine + vildagliptin	A10BD08	959.271		627.570	
	KOMBOGLYZE metformine + saxagliptin	A10BD10	0		0	
Totaal			59.327.078	100	168.915.175	100

Tabel 6. RIZIV-uitgaven en volumes van subcutane incretinomimetica in 2011

SC incretinomimetica in 2011	Medicament	ATC-code molecule	RIZIV-uitgaven (EUR)	%	Volumes (DDD)	%
	BYETTA exenatide	A10BX04	4.131.865	47	1.403.420	51
	VICTOZA liraglutide	A10BX07	4.749.857	53	1.332.270	49
Totaal			8.881.721	100	2.735.690	100

8.1.2. Aantallen medicamenteus behandelde patiënten

In Tabel 7 geven we de aantallen diabetespatiënten behandeld met farmaca in dit land sinds 2004. Het gaat om patiënten die in de publieke apotheken hun antidiabetische medicamenten (ATC-code A10) betrekken. Eén patiënt wordt gerekend als één unieke verzekerde die in de loop van het jaar 2011 minstens 1 verpakking verkreeg van een vergoed antidiabetisch medicament in een publieke apotheek in dit land. De bron van data in Tabel 7 en volgende Tabellen is zoals eerder vermeld, steeds Farmanet.

Tabel 7. Aantal medicamenteus behandelde diabetespatiënten

Totaal (A10)	N
2004	396.481
2005	417.909
2006	436.483
2007	460.203
2008	509.354
2009	534.449
2010	560.168
2011	583.328

Dit aantal medicamenteus behandelde patiënten benadert 6% van de Belgische bevolking. Vervolgens geven we in de Tabellen 8, 9 en 10 de onderverdeling van deze grote groep patiënten voor het jaar 2011.

Tabel 8. Aantal patiënten in 2011 volgens de grote klassen farmaca

2011	Aantal patiënten N	%
insulines & analogen (A10A)	141.171	
van wie enkel insuline en/of analoog krijgt	71.932	12
perorale antidiabetica & incretinomimetica (A10B)	511.282	
van wie zonder insuline of analoog behandeld is	441.800	76
combinaties van insuline en non-insuline	69.596	12
TOTAAL	583.328	100

Elk van de grote klassen uit de vorige Tabel 8 wordt verder uitgelicht in de Tabellen 9 en 10.

Tabel 9. Aantal patiënten die insulines en/of analogen innemen in 2011

▪ Insulines en/of analogen ▪ in 2011	ATC-code	aantal patiënten N	trend
(ultra-)snelwerkende	A10AB	72.484	↑
middellangwerkend	A10AC	24.077	↓
mengsels snel- en middellangwerkend	A10AD	61.405	↓
langwerkend	A10AE	59.449	↑
Totaal		141.171	↑

trend = vergeleken met aantallen patiënten in 2010

De algemene trend van insulinothérapie is er één van toenemend gebruik van snelwerkend en langwerkende insuline-analogen; zie ook Tabel 4 van de volumes van deze preparaten.

Tabel 10. Aantal patiënten die perorale antidiabetica en/of subcutane incretinomimetica innemen in 2011

Perorale antidiabetica & SC incretinomimetica in 2011	ATC-code	aantal patiënten N	trend
biguaniden	A10BA	430.545	↑
hypoglykemiërende sulfamiden	A10BB	164.491	↓
glitazonen	A10BG	2.571	↓
gliniden	A10BX02	45.171	↓
gliptines	A10BH	38.642	↑
vaste associaties per os	A10BD	17.405	↑
incretinomimetica subcutaan	A10BX04 A10BX07	10.720	↑
Totaal		511.282	↑

trend = vergeleken met aantallen patiënten in 2010

Qua gebruik van perorale antidiabetica zijn de hypoglykemiërende sulfamiden, de glitazonen en de gliniden op de terugweg. Van de "oude" orale antidiabetica wordt enkel metformine in toenemende mate gebruikt. Zie ook Tabel 5 van de volumes van deze preparaten.

Vervolgens geven we in Tabel 11 de leeftijdsverdeling van de patiënten weer die in 2011 één of meer antidiabetica innamen. De leeftijdsgroepen 0-17 jaar, 18-65 jaar, 66-79 jaar en 80 jaar of méér worden gegeven.

Tabel 11. Leeftijdsverdeling van diabetespatiënten volgens de inname van antidiabetica in het jaar 2011

Klasse der antidiabetica / leeftijd (jaren)		0 - 17	18 - 65	66 - 79	80+
Alle mogelijke antidiabetica		4.685	274.409	206.362	97.341
Enkel insuline en/of analoog		2.834	35.863	19.579	13.656
Oraal antidiabeticum en/of SC incretinomimetikum zonder insuline noch analoog		1.747	207.819	159.842	72.392
van wie	enkel metformine	1.606	127.587	77.126	27.847
	enkel hypoglykemiërend sulfamide	47	11.175	19.078	17.227
	enkel glinide	20	2.600	3.855	3.308
	metformine + hypoglykemiërend sulfamide	37	40.431	38.690	16.853
	metformine + gliptine	2	17.544	11.924	2.707
	metformine + SC incretinomimetikum	1	5.211	2.331	239
Combinatie insuline en/of analoog tezamen met niet-insuline therapie		104	30.727	26.941	11.293
van wie	metformine + insuline en/of analoog	96	28.415	23.519	8.167

Meerdere trends in deze leeftijdsgroepen zijn waar te nemen. We beperken ons tot enkele frappante. Bij de senioren 80+ wordt er verhoudingsgewijs minder metformine ingenomen. Het aantal patiënten dat uitsluitend insulinothérapie volgt is quasi even groot (geworden) boven de leeftijd van 65 jaar dan onder 65 jaar. Bij de jongeren < 18 jaar is het gebruik van metformine bijna zo belangrijk als insulinothérapie alleen.

8.2. RIZIV-gegevens over Diabetesconventies en - zorgtrajecten

8.2.1. Diabetesconventies

Tabel 12. Kosten van de diabetesconventies

Revalidatie zelfregulatie EUR	gestart in	2002	2010	2011
diabetes mellitus, volwassenen en kinderen (n° 786)	1987	41.423.499	98.354.966	101.361.871
continue insuline-infusie middels een draagbare insulinepomp (n° 7865)	1989	1.840.613	4.889.876	5.562.185
diabetes mellitus, kinderen en adolescenten (n° 7867)	1997	1.979.424	5.358.843	6.225.454
diabetische voetkliniek in 3 ^{de} lijn (n° 7868)	2005		390.176	489.851
TOTAAL		45.243.536	108.993.861	113.639.361

Aansluitend met Tabel 12 betrof het aantal patiënten in 2011 betrokken in de oudste diabetesconventie n = 99.650 patiënten, afgerond 100.000 patiënten. Voor de conventie draagbare insulinepomp n = 1.970 patiënten. Voor de conventie diabetische kinderen en adolescenten n = 2.996 of afgerond 3.000 jongeren. Deze diabetesconventies sluiten elk type diabetes in: type 1, type 2, zwangerschapsdiabetes en secundaire vormen van diabetes. De criteria tot toetreding zijn erg verschillend naargelang het type en het subtype van conventie.

8.2.2. Zorgtraject type 2-diabetes

In het zorgtraject type 2-diabetes worden patiënten doorgaans gevolgd in een vroeger stadium dan dezen in de bovenstaande conventies. Het gaat om type 2 diabetes-patiënten met één of twee insuline-injecties per dag of met onvoldoende glycemiecontrole bij maximale orale behandeling waarbij insuline-therapie moet overwogen worden. De hieronder gegeven RIZIV-kost van het zorgtraject type 2-diabetes is deze zonder de kost van diëtetiek. Deze laatste kost is immers gemeenschappelijk voor de zorgtrajecten type 2-diabetes en chronische nierinsufficiëntie en kan derhalve niet uitgesplitst worden voor type 2-diabetes.

Tabel 13. Kosten Zorgtraject type 2-diabetes

Zorgtraject type 2-diabetes EUR	sinds 2009	2009	2010	2011
		873.113	4.576.955	6.294.505

Aansluitend met de kost in Tabel 13 zijn de aantallen patiënten in het zorgtraject type 2-diabetes in parallel in stijgende lijn. In de loop van het jaar 2009 sloten 3.412 patiënten aan bij dit zorgtraject, in 2010 waren dit 10.058 nieuwe patiënten en in 2011 nogmaals 8.672 nieuwe patiënten. Cumulatief geeft dit 22.142 patiënten in 2011.

8.3. Besluit

In Tabel 14 maken we een optelsom van de behandelde RIZIV-facturen voor behandeling van diabetes-patiënten in dit land. We geven niet alleen het totaal van farmaceutische uitgaven plus conventies plus zorgtraject, maar ook hun percentage binnen het geheel van de verplichte ziekteverzekering. De aldus bekomen uitgaven voor diabetes blijven een onderschatting van de realiteit, maar we gebruiken ze toch omdat ze het meest herkenbaar zijn voor diabetes.

Tabel 14. Optelsom

RIZIV-uitgaven	EUR	2002	2010	2011
Farmaceutisch		71.113.682	133.952.163	144.229.374
Diabetesconventies		45.243.536	108.993.861	113.639.361
Zorgtraject type 2-diabetes		0	4.576.955	6.294.505
TOTAAL diabetes	EUR	116.357.218	247.522.979	264.163.240
	%*	0,8	1,1	1,1
Geneeskundige Verzorging	miljard EUR	≈ 14,2	≈ 22,8	≈ 24,1
	%	100	100	100

* Percentage van het geheel van de kost van de geneeskundige verzorging dat jaar.

De uitgaven van het RIZIV, en dus van de gemeenschap en van elk van u, voor een goede diabetesbehandeling waren in het verleden belangrijk. In de toekomst zal dit eens te meer zo blijven.

Besluiten

De jury komt, na studie van het literatuuroverzicht, het aanhoren van de uiteenzettingen van de deskundigen op de consensusvergadering van 29 november 2012 en na beraadslaging, tot de volgende besluiten:

1. Epidemiologie en therapeutische doelen

Wat is de streefwaarde voor HbA_{1c} in functie van bepaalde patiëntenkenmerken om een optimale balans tussen doeltreffendheid en veiligheid te bekomen?

1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

De UKPDS 33 (nieuw gediagnosticeerde type 2-diabetes, niet-obese patiënten – hypoglykemiërende sulfamiden of insuline versus dieet) vond een statistisch significante reductie van het risico op elk diabetes-gerelateerd eindpunt (primaair eindpunt: macro- en microvasculaire events) en van het risico op microvasculaire aandoeningen door een intensieve glykemiecontrole waarbij de nuchtere plasma glucoseconcentratie onder 6 mmol/l bleef (UKPDS 1998a).

UKPDS 34 (nieuw gediagnosticeerde type 2-diabetes, obese patiënten – metformine versus dieet) rapporteerde eveneens een significante risicoreductie op dit primaire eindpunt bij een intensieve glykemiecontrole met eenzelfde target en bovendien ook voor de harde eindpunten hartinfarct en mortaliteit (UKPDS 1998b).

Beide studies dateren reeds van 1998 en de intensieve glykemiecontrole is sedertdien strenger geworden, waardoor deze intensieve behandelingsgroep te vergelijken is met de standaard groepen in de recentere studies.

Tien jaar later rapporteerde de ACCORD-studie (mediane duur diabetes 10 jaar, hoog cardiovasculair risico, target HbA_{1c} < 6%, 42 mmol/mol) een hoger aantal overlijdens in de intensieve behandelingsgroep en besloot men om deze arm van de studie na 3,5 jaar stop te zetten en alle patiënten over te schakelen op de standaard behandeling (ACCORD 2011).

De ADVANCE-studie (mediane duur diabetes 8 jaar, cardiovasculair risico patiënten, target HbA_{1c} ≤ 6,5%, 48 mmol/mol) noteerde een reductie in het samengesteld primair eindpunt 'macrovasculair en microvasculaire events', en in het secundair eindpunt microvasculaire eindpunten, maar niet in de macrovasculaire eindpunten, in de groep met intensieve glykemiecontrole (ADVANCE 2008).

Tenslotte concludeerde men in de VADT-studie (mediane duur diabetes 11,5 jaar, veteranen, target 1,5% verschil in HbA_{1c} tussen groepen) (Duckworth 2009) dat er geen significant verschil bestond tussen beide groepen op vlak van cardiovasculaire events, cardiovasculaire mortaliteit of totale mortaliteit.

Een meta-analyse uitvoeren op basis van bovenstaande studies blijft een heikel punt daar de populatie enerzijds en de targets anderzijds heterogeen zijn. Ook de manier om die targets te bereiken verschilt sterk van studie tot studie. De meta-analyse van Kelly et al. (2009) die intensieve versus conventionele behandeling vergelijkt, maakt een onderscheid tussen de vroege trials (UKPDS) en de nieuwere trials en vind voor geen enkel hard eindpunt een significant verschil. (GRADE C voor oudere trials en GRADE B voor recentere)

Wanneer alle trials samen worden beschouwd, ziet men een significante daling van het risico op cardiovasculaire aandoeningen en het risico op coronaire hartziekte in de intensieve groep, doch dit is niet het geval voor totale mortaliteit en cardiovasculaire mortaliteit. Een recentere meta-analyse (Hemmingsen 2011) had bredere inclusiecriteria en bekijkt gegevens van 20 trials. Hier vindt men voor geen enkel hard eindpunt een verschil tussen de intensieve en conventionele behandeling. (GRADE C)

Door intensieve glykemiecontrole ondervinden type 2-diabetespatiënten significant meer ernstige hypoglykemie-episodes in vergelijking met standaard glykemiecontrole. (GRADE B)

1.2. Wat zegt de deskundige?

1.2.1. Naar welke HbA_{1c}-waarden moet men streven?

Epidemiologische studies tonen aan dat elke stijging van HbA_{1c} boven de normale waarde gepaard gaat met een verhoogd risico van micro- en macroangiopathische complicaties, evenals van de mortaliteit op een exponentiële in plaats van een lineaire manier. De eerste belangrijke interventionele gecontroleerde studies die aantoonde dat het verlagen van HbA_{1c} gunstig was voor het voorkomen van complicaties, richtten zich op een HbA_{1c}-streefwaarde van 7%, 53 mmol/mol voor hun intensieve groep. Dit verklaart waarom een groot aantal wetenschappelijke verenigingen in diabetologie en inwendige geneeskunde een HbA_{1c}-waarde van 7%, 53 mmol/mol kozen als therapeutisch hoofddoel.

De significante afname van micro- en macroangiopathische complicaties en van de mortaliteit werd bereikt ten koste van een toename in het aantal hypoglykemie-episoden.

Men mag niet uit het oog verliezen dat de behandeling van type 2-diabetespatiënten die vaak tegelijkertijd meerdere cardiovasculaire risicofactoren vertonen, altijd multifactorieel moet zijn om een te groot "gluco-centrisme" te vermijden.

1.2.2. De HbA_{1c}-streefwaarde differentiëren in functie van de kenmerken van de patiënt?

3 studies (ADVANCE 2008, ACCORD (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group 2008) en VADT (Duckworth 2009)) onderzochten de validiteit van een bijkomende daling van de gemiddelde glykemie in populaties van bejaarde type 2-diabetici met een verhoogd cardiovasculair risico (een daling van HbA_{1c} onder 6,0%, 42 mmol/mol ; <6,5%, 48 mmol/mol voor ACCORD). Deze 3 studies bevestigden de afname van het microangiopathisch risico. ADVANCE en VADT toonden noch een afname aan van macroangiopathie, noch een winst inzake mortaliteit. De ACCORD-studie moest vroegtijdig worden onderbroken omwille van oversterfte (voornamelijk cardiovasculair) in de intensieve groep. De observationele follow-up die volgde op het stopzetten van de interventionele fase toonde aan dat de oversterfte in de initiële intensieve groep bleef voortduren tijdens de 4 jaar van bijkomende follow-up.

Talrijke "post-hoc" analyses slaagden er niet in om overtuigend bewijs te leveren van de reden voor deze oversterfte (ACCORD 2011). Hieruit blijkt echter een significant positief verband tussen de mortaliteit en het optreden van een of meerdere episoden van ernstige hypoglykemie (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group 2008, Bonds 2010). Het is fysiologisch aannemelijk dat deze episoden van ernstige hypoglykemie bij kwetsbare proefpersonen kan leiden tot een verhoging van de mortaliteit. Dit is des te waarschijnlijker in aanwezigheid van een autonome neuropathie (risico van plotse dood) en/of slecht ervaren hypoglykemieën, wat vaker voorkomt bij bejaarde personen (gemiddelde leeftijd van 62 jaar in ACCORD) die lijden aan een reeds lang durende diabetes (10 jaar gemiddelde duur van diabetes in ACCORD) (Skyler 2009). Net zoals ACCORD werden ADVANCE en VADT uitgevoerd op populaties van diabetici bij wie de diagnose reeds geruime tijd gesteld was (gemiddelde duur 8-11 jaar) en met ofwel een bekende cardiovasculaire voorgeschiedenis,

ofwel met meerdere risicofactoren, hetgeen lijkt te wijzen op een atheromateuze ziekte die reeds goed gevestigd is en die het verwachte voordeel van een, ongetwijfeld late, interventie zou verminderen.

Ter ondersteuning van deze hypothese, hebben de sub-analyses van deze drie studies een belangrijk cardiovasculair voordeel vastgesteld bij de deelnemers met diabetes van kortere duur, met de beste HbA_{1c} bij inclusie en zonder cardiovasculaire voorgeschiedenis (Skyler 2009). Anderzijds had de UK-PDS 10 bijkomende jaren nodig om bij type 2-diabetici een aanzienlijke daling van het risico van myocardinfarct en van de mortaliteit te kunnen aantonen (Holman 2008). Dit lijkt er dus op te wijzen dat het gunstige effect op het vlak van macroangiopathische complicaties slechts na een zeer langdurige periode van gecontroleerde diabetes optreedt en dat het te verwachten voordeel waarschijnlijk kleiner zal zijn naarmate er meer gevorderde complicaties zijn (Skyler 2009).

Een doordachte benadering van het gebruik van HbA_{1c} als therapeutisch doel door de gegevens van de literatuur die hierboven werden uiteengezet te integreren en enerzijds rekening te houden met het verwachte voordeel van een daling van HbA_{1c} in functie van de leeftijd van de patiënt en het al dan niet aanwezig zijn van complicaties, en anderzijds van het risico dat wordt gelopen door het optreden van ernstige hypoglykemieën bij een langdurig diabetische patiënt met een hoog cardiovasculair risico en/of onderworpen aan slecht erkende hypoglykemieën, is samengevat in tabel 15.

Tabel 15 : Voorstel van therapeutische HbA_{1c}-streefwaarden, gedifferentieerd in functie van de klinische kenmerken van type 2-diabetespatiënten.

Leeftijd	Duur van de diabetes *	Chronische complicatie(s) of cardiovasculaire risicofactor(en) §	Streefwaarde voor HbA _{1c}
<45 jaar	Alle duur	NEE	≤6,5% (48 mmol/mol)
		JA	≤7,0% (53 mmol/mol)
45-65 jaar	Kort	NEE	≤6,5% (48 mmol/mol)
	Lang	NEE	≤7,0% (53 mmol/mol)
	Alle duur	JA	≤7,5% (58 mmol/mol)
>65 jaar	Kort	NEE	≤7,0% (53 mmol/mol)
	Lang	NEE	≤7,5% (58 mmol/mol)
	Alle duur	JA	≤8,0% (64 mmol/mol)
>75 jaar	Alle duur	JA of NEE	≤8,0% (64 mmol/mol)

* Een korte duur betekent diabetes die minder dan 5 tot 10 jaar geleden werd gediagnosticeerd. Een lange duur betekent diabetes die meer dan 10 jaar geleden werd gediagnosticeerd.

§ Een verhoogd risico van ernstige hypoglykemieën zou moeten worden beschouwd als equivalent aan de aanwezigheid van complicaties.

1.3. Wat besluit de jury?

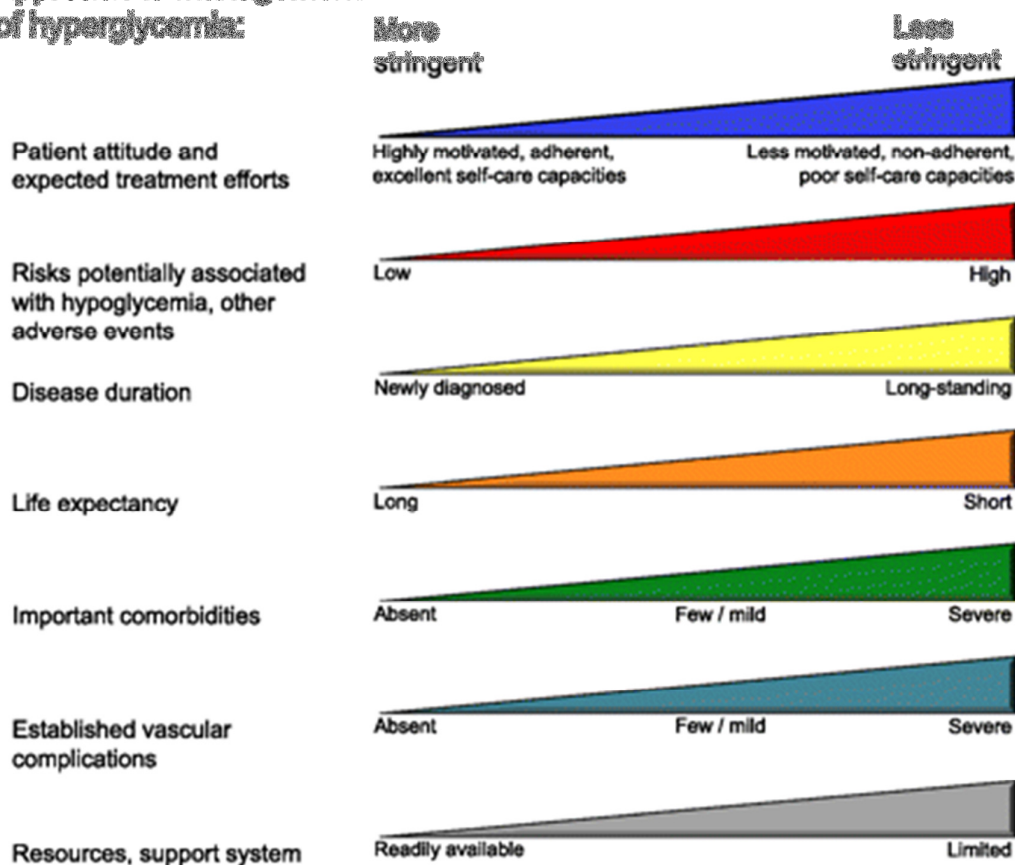
De jury geeft aan Tabel 15 een graad van aanbeveling 1B (sterke aanbeveling, GRADE B) maar pleit ervoor dat het bepalen van een streefwaarde van HbA_{1c} bij een patiënt een geïndividualiseerde oefening is waarbij met de specificiteit van de patiënt wordt rekening gehouden. In de literatuur spreekt men van een patient-centered approach: providing care that is respectful of and responsive to individual patient preferences, needs, and values and ensuring that patients values guide all clinical deci-

sions (Inzucchi 2012). De elementen waarmee de clinicus rekening moet houden bij het bepalen van de streefwaarde van HbA_{1c} voor elke individuele patiënt worden afgebeeld in Figuur 1 (Inzucchi 2012).

Figuur 1

Afbeelding van de besluitvormende elementen die worden gebruikt om te bepalen welke inspanningen gepast zijn om de glykemische streefwaarden te bereiken. Hoe groter de bezorgdheid over een bepaald domein, des te hoger wordt de helling van de grafiek. Zo rechtvaardigen kenmerken/situaties aan de linkerkant striktere inspanningen om de HbA_{1c}-waarde te verlagen, terwijl die aan de rechterkant compatibel zijn met minder strikte inspanningen. Waar mogelijk zouden dergelijke beslissingen moeten worden gemaakt samen met de patiënt en zijn/haar voorkeuren, noden en waarden moeten weerspiegelen. Deze "schaal" is niet ontworpen om star toegepast te worden maar als een breed concept als hulpmiddel om bij de begeleiding van klinische beslissingen gebruikt te worden. Bewerkt met toestemming van Ismail-Beigi et al. (Ismail-Beigi 2011)

Approach to management of hyperglycemia:



2. Behandeling van type 2-diabetes

2.1. Monotherapie

Voorafgaande opmerking: De aanbevelingen van de goede praktijk (evidence-based) voor de eerste-lijnzorg kiezen bijna unaniem voor metformine als aanvangsbehandeling bij de meeste patiënten. Eerder dan een systematisch literatuuronderzoek uit te voeren over metformine als aanvangsbehandeling, heeft het organisatiecomité besloten om metformine als eerstekeus te beschouwen, op basis van een studie en een analyse van de recente praktijkrichtlijnen. Met dit literatuuronderzoek en de vragen aan de jury wil het organisatiecomité vooral duidelijkheid scheppen in situaties waar men geen metformine kan gebruiken of wanneer monotherapie met metformine ontoereikend is.

2.1.1. Wat zijn absolute en relatieve contra-indicaties voor metformine en wat zijn dan de alternatieven?

2.1.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Kritische beschouwingen van het leescomité en de bibliografiegroep: Het literatuuroverzicht probeerde bewijs te verzamelen rond alternatieven voor metformine als eerstelijnsbehandeling, wanneer er intolerantie of contra-indicaties voor metformine zijn. Patiënten met contra-indicaties voor metformine (nierlijden, leverlijden, hartfalen) werden echter vaak geëxcludeerd uit studies. Deze studies hebben dus slechts een beperkt nut bij de evaluatie van de frequentie en de ernst van de bijwerkingen.

2.1.1.1.1. Richtlijnen

In zijn richtlijnen stelt het ACP dat metformine gecontra-indiceerd is in geval van nierinsufficiëntie, verminderde weefselperfusie, hemodynamische instabiliteit, leveraandoening, alcoholisme, hartinsufficiëntie en elke aandoening die zou kunnen leiden tot melkzuuracidose (geen niveau van bewijskracht gerapporteerd). NICE beveelt aan om de dosis metformine aan te passen indien de eGFR lager is dan 45 mL/minuut/1,73 m² en om met metformine te stoppen indien de serumcreatinine lager is dan 30 mL/minuut/1,73 m².

De hypoglykemiërende sulfamiden worden beschouwd als de eerstekeuzebehandeling ingeval van contra-indicatie voor metformine (SIGN – Niveau A; NICE, OSTEBA – Niveau A). Pioglitazon kan in overweging worden genomen wanneer de andere orale antidiabetica gecontra-indiceerd zijn (OSTEBA – Niveau B).

2.1.1.1.2. Studies

De vergelijking tussen de monotherapieën onderling werd niet opgenomen in het literatuuronderzoek. De conclusies van het rapport van AHRQ (Bennett 2011a) werden hier hernomen. Wat betreft het risico van ernstige melkzuuracidose zijn de conclusies van het rapport de volgende:

Een matig niveau van bewijskracht wijst erop dat er geen verhoogd risico van melkzuuracidose is bij gebruikers van metformine in vergelijking met hen die gebruik maken van een hypoglykemiërend sulfamide of een combinatie van metformine en een hypoglykemiërend sulfamide.

2.1.1.2. Wat zegt de deskundige ?

Het belangrijkste waargenomen risico dat wordt geassocieerd met metformine is melkzuuracidose. Het is de meest voorkomende metabole acidose bij mensen en is meestal een gevolg van het late stadium van ernstige medische aandoeningen zoals sepsis, hypoxie en hartfalen.

De meeste epidemiologische onderzoeken slagen er niet in om een significant toegenomen verband aan te tonen tussen melkzuuracidose en de toediening van metformine (Brown 1998, Salpeter 2010, Bodmer 2008, Cryer 2005, Kamber 2008).

Analyse van casusrapporten ondermijnde herhaaldelijk het concept van een eenvoudige causaal verband tussen het gebruik van metformine en melkzuuracidose bij patiënten met diabetes mellitus. Kritieken omvatten meer bepaald: gebrekkige of slechte kwaliteit van de informatie in rapporten, het niet meten van de metformineconcentraties en een normale metformineconcentratie op het ogenblik van de melkzuuracidose. In de meeste gevallen zijn andere voorvallen, waaronder sepsis, hypovolemie, ischemische voorvallen of leverfalen, de hoofdoorzaak van melkzuuracidose waarbij metformine slechts een "onschuldige toeschouwer" was (Stades 2004, Lalau 2001, Scale 2011).

Ernstige chronische nierziekte (CKD – Chronic Kidney Disease) (4/5 5D) kan leiden tot de opstapeling van metformine en fatale melkzuuracidose en – met uitzondering van een overdosis metformine - is nierfalen een eerste vereiste voor de opstapeling van metformine.

In de meeste casusrapporten die ernstige melkzuuracidose met metformine beschrijven, lijkt acuut (of chronisch) nierfalen cruciaal. Dehydratatie lijkt een belangrijke, bijna universele rol te spelen. Alle omstandigheden die tot ernstige dehydratatie leiden, kunnen resulteren in acuut nierfalen en hypoperfusie en dysfunctie van de lever. Bijgevolg, metformine (onveranderd uitgescheiden in de urine) kan accumuleren evenals leiden tot lactaatvorming door de verminderde klaring door zowel de lever (verminderde gluconeogenese) als de nieren (verminderde urine-uitscheiding).

In een pragmatische benadering kunnen potentiële contra-indicaties voor het gebruik van metformine als volgt gecategoriseerd worden:

- 1) verminderde klaring van metformine (d.w.z. nierinsufficiëntie (creatinineconcentratie > 132 $\mu\text{mol/L}$ of > 1,5 mg/dL bij mannen en > 124 $\mu\text{mol/L}$ of > 1,4 mg/dL bij vrouwen, gebaseerd op de aanbevelingen van het FDA voor het gebruik van metformine));
- 2) risico op weefselhypoxie (d.w.z. hartfalen, coronair hartlijden, perifere vasculaire aandoeningen en chronische longaandoeningen);
- 3) verminderde lactaatklaring (d.w.z. parenchymateuze leverziekte).

De mate van insufficiëntie (voor eender welk orgaan) waarbij het gebruik van metformine zou moeten worden uitgesloten, is echter niet duidelijk gedefinieerd (Nye 2011). Metformine moet altijd worden vermeden bij patiënten met een acute achteruitgang van de nierfunctie en bij patiënten bij wie zuurstoftoevoer, weefseldoorbloeding of leverfunctie ernstig aangetast zijn.

Bewijsmateriaal uit meerdere rapporten (Emslie-Smith 2001, Holstein 1999) versterkt het standpunt dat metformine een uiterst zeldzame oorzaak is van melkzuuracidose bij type 2-diabetespatiënten, zelfs bij aanwezigheid van contra-indicaties waaronder nier-, lever- en hartfalen. Recentere studies lijken er op te wijzen dat de contra-indicatie voor metformine niet absoluut zou zijn en dat metformine gunstig zou kunnen zijn bij patiënten met hartfalen (Roussel 2010, Eurich 2007, Masoudi 2005).

Hoewel de voordelen van een behandeling met metformine duidelijk zijn, lijken de risico's eerder overschat te worden. Sommige auteurs suggereren dat het nettoresultaat van de lijst van contra-indicaties voor metformine eigenlijk een negatief effect heeft op de gezondheid (Holstein 2005, McCormack 2005).

De combinatie van biguanide en alcohol resulteert in een significante stijging van het lactaatsniveau in het bloed. Alcoholintoxicatie kan rechtstreeks melkzuuracidose veroorzaken en chronisch alcoholmisbruik, met de hieruit voortvloeiende leverschade, kan personen die met metformine worden behandeld ook vatbaar maken voor de ontwikkeling van melkzuuracidose (Dubas 1981).

2.1.1.3. Wat besluit de jury?

Alleen het probleem van de relatieve en absolute contra-indicaties bij het starten met een behandeling zal hier besproken worden. De tijdelijke of definitieve onderbrekingen van de behandeling worden beschouwd als goed gebruik van het medicament en zullen bij vraag 3 worden behandeld.

Zin of onzin? We herinneren er aan dat de controle van hyperglykemie slechts één facet is van de behandeling van diabetes en de preventie van de complicaties ervan. Aangezien er in de literatuur geen duidelijke bewijskracht bestaat met betrekking tot de complicaties van metformine, moet de behandelende arts de kortetermijnrisico's afwegen van een behandeling waarvan het gunstig effect op de micro- en macrocirculatie zich slechts vijf tot tien jaar later manifesteert.

2.1.1.3.1. Wat zijn de absolute en relatieve contra-indicaties van metformine?

Een uiterst zeldzame, maar soms dodelijke, bijwerking van metformine is melkzuuracidose. Omstandigheden waarin de productie van melkzuur sterk kan toenemen of waarin de eliminatie ervan verstoord is, vormen hierdoor dus een contra-indicatie.

Absolute contra-indicaties

Rekening houdend met het feit dat melkzuuracidose bijna altijd samen optreedt met het verschijnen of verslechteren van nierinsufficiëntie, is een nierfunctie met een creatinineklaring die onder 30 mL/minuut ligt een absolute contra-indicatie voor metformine. (GRADE C, Sterke aanbeveling)

Metformine moet worden vermeden bij patiënten met een onstabiele nierfunctie en bij patiënten waarvan de leverfunctie sterk verstoord is. Chronisch alcoholmisbruik, met hieruit voortvloeiende leverschade, kan de vatbaarheid voor het ontwikkelen van melkzuuracidose bij patiënten behandeld met metformine doen toenemen (GRADE C, Sterke aanbeveling)

De contra-indicatie voor metformine in geval van congestief hartfalen moet zeker opnieuw worden geëvalueerd. Onze keuze is om dit als een relatieve contra-indicatie te beschouwen. We herinneren hierbij aan onze opmerking over zin of onzin van deze behandeling : het kan zinloos zijn om in zo'n geval met een behandeling te starten, en het kan zinnig zijn om deze voort te zetten wanneer er al mee gestart is (GRADE C, Zwakke aanbeveling)

Het probleem van het gebruik van metformine in de loop van de zwangerschap werd uitgesloten uit het literatuuronderzoek : wij zullen ons hier dus niet over deze bijzondere omstandigheid uitspreken. Wij wijzen er op dat de bijsluiter zwangerschap beschouwt als een contra-indicatie voor het voorschrijven van metformine.

Relatieve contra-indicaties (GRADE C, Zwakke aanbeveling)

Bij stabiele nierinsufficiëntie moet een dosisaanpassing gebeuren, maar niet noodzakelijk worden gekozen voor een andere behandeling of een stopzetting van de behandeling. Dosisaanpassingen worden behandeld bij vraag 3.

Gevorderde leeftijd (boven 80 jaar) : zie vraag 3.

Congestief hartfalen (cf. supra).

Chronisch risico van dehydratatie of hypovolemie.

2.1.1.3.2. Wat zijn de alternatieven voor metformine in geval van contra-indicatie?

De hypoglykemiërende sulfamiden worden beschouwd als de eerstekeuze alternatieve behandeling bij contra-indicatie voor metformine. (GRADE A, Sterke aanbeveling)

De voorkeur gaat uit naar de hypoglykemiërende sulfamiden waarvan de eliminatie niet hoofdzakelijk via de nieren gebeurt (glimepiride) of die een korte halfwaardetijd hebben, zonder actieve metabolieten (gliclazide, glipizide).

2.1.2. Wat is de optimale manier om metformine te gebruiken en wat zijn de alternatieven bij intolerantie?

2.1.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

2.1.2.1.1. Richtlijnen

De praktijkrichtlijnen van ACP en NICE bevelen aan om met metformine te starten wanneer veranderingen in levenswijze (dieet, lichaamsbeweging, gewichtsverlies) onvoldoende zijn om de glykemie op een adequate manier te controleren ($HbA_{1c} \geq 6,5\%$, 48 mmol/mol – NICE) (ACP – strong recommendation; high-quality evidence, NICE – Level 1++). De ADA beveelt aan om te starten met metformine op het ogenblik van de diagnose van type 2-diabetes, gelijktijdig met veranderingen in levenswijze (Niveau A).

Vijf richtlijnen op zes beschouwen metformine als de eerstekeuzebehandeling voor alle patiënten. De SIGN-richtlijn beschouwt metformine als de eerstekeuzebehandeling voor obese patiënten (SIGN - Niveau A).

In verschillende richtlijnen worden de hypoglykemiërende sulfamiden beschouwd als de eerstekeuze alternatieve behandeling in geval van intolerantie voor metformine (SIGN – Niveau A; NICE, OSTEBA – Niveau A).

Pioglitazon kan een vervanging zijn voor metformine en voor hypoglykemiërende sulfamiden in geval van intolerantie (SIGN – Niveau A; OSTEBA – Niveau B).

2.1.2.1.2. Studies

De vergelijking tussen de monotherapieën onderling werd niet opgenomen in het literatuuronderzoek. De conclusies van het rapport van het AHRQ (Bennett 2011a) werden hier hernomen. Wat betreft de veiligheid van een behandeling met metformine in vergelijking met andere behandelingen waren de conclusies van het rapport de volgende:

Gastro-intestinale bijwerkingen

Matig niveau van bewijskracht toonde aan dat metformine in verband gebracht werd met vaker voorkomende gastro-intestinale ongewenste voorvallen in vergelijking met hypoglykemiërende sulfamiden van de tweede generatie.

Sterk niveau van bewijskracht toonde aan dat metformine in verband werd gebracht met vaker voorkomende gastro-intestinale ongewenste voorvallen in vergelijking met thiazolidinedionen.

Matig niveau van bewijskracht toonde aan dat metformine in verband werd gebracht met vaker voorkomende gastro-intestinale ongewenste voorvallen in vergelijking met gliptines (DPP-4-remmers).

Hypoglykemie

Uit sterk niveau van bewijskracht kan worden geconcludeerd dat het risico van hypoglykemie met hypoglykemiërende sulfamiden hoger is dan het risico met metformine met een gepoolde odds ratio (OR) voor milde tot matige hypoglykemische voorvallen van 4,6 (95% BI 3,2 to 6,5) voor hypoglykemiërende sulfamiden versus metformine.

Uit matig niveau van bewijskracht bleek dat het risico van hypoglykemie met metformine vergelijkbaar is met het risico met thiazolidinedionen.

Uit sterk niveau van bewijskracht kan worden geconcludeerd dat het risico van hypoglykemie met hypoglykemiërende sulfamiden hoger is dan het risico met thiazolidinedionen met een gepoolde OR van 3,9 (95% BI 3,0 tot 4,9) voor milde tot matige hypoglykemie voor hypoglykemiërende sulfamiden versus thiazolidinedionen.

Fracturen van de heup en niet-heup fracturen

Sterk niveau van bewijskracht toonde aan dat thiazolidinedionen geassocieerd worden - zowel in combinatie met een ander geneesmiddel als in monotherapie – met een hoger risico van botbreuken in vergelijking met monotherapie van metformine of een combinatie van metformine en een hypoglykemiërend sulfamide.

2.1.2.2. Wat zeggen de deskundigen?

Wetenschappelijke informatie betreffende intolerantie bij metformine is beperkt. In eerste instantie kan inzicht verkregen worden door studies te bekijken die therapietrouw evalueren. Bij grote studies ziet men een initiële therapietrouw betreffende metformine rond de 80% wat dan na verloop van tijd daalt tot zo'n 60% (Bocuzzi 2001, Rubin 2005).

Factoren die belangrijk zijn voor therapietrouw zijn (Rubin 2005):

- bijwerkingen;
- begrip van de noodzaak tot behandeling en perceptie van voordelen op termijn;
- complexiteit van het regime;
- co-morbiditeit zoals depressie.

Het is vanuit macro-economisch perspectief aangewezen bij het opstarten van metformine de nodige tijd te investeren om de behandeling te doen lukken. Om therapietrouw te bevorderen wordt geadviseerd:

- de kans op bijwerkingen te minimaliseren door geleidelijk de dosis op te voeren;
- de tijdelijke aard van veel voorkomende bijwerkingen duidelijk te bespreken;
- voordelen ten aanzien van lange termijn risico op micro- en macrovasculaire complicaties aan te geven;
- het behandelregime zo éénvoudig mogelijk te houden.

Wanneer een patient met CKD 3 een contrastmiddel voor radiografie moet krijgen, moet de therapie met metformine de avond voor de behandeling worden stopgezet en mag ze niet opnieuw gestart worden tot er laboratoriumbewijs wordt geleverd van een normale nierfunctie 48 uur later. Zeker bij CKD 3 moet metformine ook tijdelijk stopgezet worden tijdens acute ziekte en wanneer er electieve chirurgie wordt uitgevoerd. Hartoperaties, operaties die doelbewuste hypotensie vereisen en grote vasculaire ingrepen zijn voorbeelden waarbij metformine het best 24 uur voor de operatie stopgezet wordt.

Dosisaanbevelingen voor stabiel nierfalen (mening van de deskundige) (Colagiuri 2009, Nathan 2009, NICE 2010, Canadian diabetes Association 2008)

eGFR > 60	CKD 1-2	3 x 850 mg
eGFR 60-45	CKD 3a	2 x 850 mg
eGFR 45-30	CKD 3b	1 x 850 mg
eGFR < 30	CKD 4-5-D	STOP

Uit studies bleek dat metformine veilig en doeltreffend gebruikt kan worden bij oudere type 2-diabetespatiënten wanneer de gebruikelijke voorzorgen bij het voorschrijven worden genomen (dosis aanpassen aan de nierfunctie) (Knight 1986, Josephkutty 1990, Lalau 1990).

Artsen moeten alle diabetespatiënten die met metformine worden behandeld ervan op de hoogte brengen dat ze het gebruik van het middel altijd moeten stopzetten in omstandigheden die dehydratatie in de hand werken, zoals overgeven en diarree.

Het gebruik van diuretica en/of laxeermiddelen verhoogt de kans op dehydratatie, zeker bij ouderen. Verschillende geneesmiddelen kunnen de nierfunctie verstoren. NSAID's en RAAS-remmers kunnen de kans op acute nierinsufficiëntie verhogen, in het bijzonder bij gedehydrateerde personen.

Wanneer metformine niet verdragen wordt is het alternatief: hypoglykemiërende sulfamiden of insuline. Uiteraard is dan een uitleg omtrent het risico op hypoglycemie aangewezen. Gliptines worden niet vergoed in monotherapie bij intolerantie van metformin.

2.1.2.3. Wat besluit de jury?

2.1.2.3.1. Wat is de optimale manier om metformine te gebruiken?

Bij patiënten die met type 2-diabetes worden gediagnosticeerd moet vroeg worden gestart met een farmacologische behandeling wanneer veranderingen in levenswijze (dieet, lichaamsbeweging, gewichtsverlies) onvoldoende zijn om de glykemie op een adequate manier te verbeteren. (GRADE A, Sterke aanbeveling)

De aanbevelingen van goede praktijk (evidence-based) voor de eerstelijnszorg kiezen bijna unaniem voor metformine als startbehandeling bij de meeste patiënten, vooral bij obese patiënten. Metformine wordt beschouwd als een goedkoop, veilig en doeltreffend middel dat niet geassocieerd wordt met gewichtstoename of hypoglykemie.

De meest voorkomende bijwerkingen van metformine (>10%) zijn van gastro-intestinale aard (metaalsmaak, anorexie, misselijkheid, braken, een opgeblazen gevoel of buikpijn en diarree). Om deze bijwerkingen te verlichten moet de patiënt metformine bij voorkeur nemen tijdens of na de maaltijd en nooit op een nuchtere maag. Het is echter best de behandeling te starten met een lage dosis die 's ochtends bij het ontbijt wordt genomen. De dosis moet vervolgens geleidelijk worden verhoogd zonder 3 x 850 mg/dag te overschrijden. In geval van aanhoudende gastro-intestinale problemen, moet de dosis worden verminderd of moet de toediening van het product worden stopgezet. (GRADE C, Sterke aanbeveling)

Melkzuuracidose is een zeldzame bijwerking maar kan zeer ernstig zijn. Het risico van het ontwikkelen van deze complicatie neemt vooral toe wanneer de patiënt nierinsufficiëntie heeft of een acidose die veroorzaakt wordt door andere oorzaken (zie vraag 2).

Er wordt aangeraden om het gebruik van metformine stop te zetten de dag vóór het uitvoeren van een onderzoek met jodiumhoudende contrastmiddelen en de behandeling slechts te hernemen nadat de stabiliteit van de nierfunctie werd bevestigd. (GRADE C, Sterke aanbeveling)

Metformine wordt stopgezet 24 uur voor een niet-dringende chirurgische ingreep, vooral in geval van een zeer grote ingreep (hart, vasculair...) en wordt slechts hernomen één of twee dagen later, wanneer de mogelijkheid van melkzuuracidose of nierinsufficiëntie met zekerheid is uitgesloten. Zelfs indien farmacokinetische argumenten suggereren dat een stopzetting de ochtend voor een kleine ingreep misschien voldoende zou zijn, is de jury van oordeel dat een eenvoudige regel die op alle gevallen wordt toegepast, meer kans maakt om ook toegepast te worden. (GRADE C, Sterke aanbeveling)

Artsen moeten alle diabetische patiënten die met metformine worden behandeld ervan op de hoogte brengen dat ze het gebruik van het middel altijd moeten stopzetten in omstandigheden die dehydratatie in de hand werken, zoals overgeven en diarree.

Het gebruik van diuretica en/of laxeermiddelen verhoogt de kans op dehydratatie, zeker bij ouderen. Verschillende geneesmiddelen kunnen de nierfunctie verstoren. NSAID's en RAAS-remmers kunnen

de kans op acute nierinsufficiëntie verhogen, in het bijzonder bij gedehydrateerde personen. (GRADE C, Sterke aanbeveling)

Uit studies bleek dat metformine veilig en doeltreffend gebruikt kan worden bij oudere type 2-diabetespatiënten wanneer de gebruikelijke voorzorgen bij voorschrijven worden genomen (dosis aanpassen aan de nierfunctie) (GRADE C, Sterke aanbeveling)

In geval van ernstige infecties wordt eveneens aangeraden om de inname van metformine tijdelijk stop te zetten. (GRADE C, Sterke aanbeveling)

Een langdurige behandeling op basis van metformine veroorzaakt bij sommige patiënten een matig tekort aan vitamine B12. Een periodieke controle wordt aangeraden zelfs al is de klinische betekenis van deze vaststelling dubbelzinnig. (GRADE C, Zwakke aanbeveling)

2.1.2.3.2. Welke alternatieven zijn er voor metformine in geval van intolerantie?

De hypoglykemiërende sulfamiden worden beschouwd als de eerstekeuze alternatieve behandeling in geval van intolerantie voor metformine. (GRADE A, Sterke aanbeveling)

Ze veroorzaken minder gastro-intestinale problemen, maar leiden wel tot gewichtstoename en een hoger risico van hypoglykemie.

Insuline is een mogelijk alternatief, maar hiervoor is een perfecte samenwerking met de patiënt noodzakelijk : het overstappen naar deze vorm van behandeling vereist therapietrouw van de patiënt na informatie. (GRADE C)

Gliptines zijn alleen geïndiceerd in geval hypoglykemie te allen prijze moet worden voorkomen, bijvoorbeeld om professionele redenen. (GRADE C)

Rekening houdend met de terughoudendheid van de deskundigen wat betreft de toekomst van deze molecule, spreekt de jury zich niet uit over de plaats van pioglitazon als alternatief voor metformine.

Het is vanuit macro-economisch perspectief aangewezen bij het opstarten van metformine de nodige tijd te investeren om de behandeling te doen slagen. Om therapietrouw te bevorderen wordt geadviseerd:

- de kans op bijwerkingen te minimaliseren door geleidelijk de dosis op te voeren;
- de tijdelijke aard van veel voorkomende bijwerkingen duidelijk te bespreken;
- voordelen ten aanzien van lange termijn risico op micro- en macrovasculaire complicaties aan te geven.

(Zie ook Vraag 8)

2.2. Als metformine alleen niet meer volstaat

2.2.1. Welke antidiabetica kunnen aan metformine worden geassocieerd wanneer de doelstellingen niet bereikt worden?

2.2.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

2.2.1.1.1. Bitherapie versus monotherapie

2.2.1.1.1.1. Hypoglykemiërend sulfamide + metformine versus placebo + metformine

Glimepiride 4 mg/dag + metformine 2000 mg/dag versus placebo + metformine 2000 mg/dag
(Nauck 2009)

Deze studie bestond uit zes studie-armen, waarbij liraglutide aan verschillende dosissen werd vergeleken met glimepiride en met placebo, steeds toegevoegd aan metformine, bij type 2-diabetespatiënten met onvoldoende glykemiecontrole.

De vergelijking glimepiride + metformine versus placebo + metformine werd niet statistisch getoetst.
(GRADE: NA)

Geen enkele andere studie voldeed aan de inclusiecriteria.

2.2.1.1.1.2. Repaglinide + metformine versus placebo + metformine

Geen enkele studie voldeed aan de inclusiecriteria.

2.2.1.1.1.3. Pioglitazon + metformine versus placebo + metformine

Geen enkele studie voldeed aan de inclusiecriteria.

2.2.1.1.1.4. Harde eindpunten: PROactive. Pioglitazon versus placebo , toegevoegd aan bestaande behandeling

Pioglitazon versus placebo (met andere glucoseverlagende medicatie) (Dormandy 2005: PROactive)

Deze studie vergelijkt pioglitazon versus placebo (toegevoegd aan bestaande orale antidiabetica) voor een primair samengesteld eindpunt, bij patiënten met type 2-diabetes en bestaande macrovasculaire ziekte.

Er werd geen significant verschil gezien tussen pioglitazon en placebo voor de compositie van de volgende 'eerste events': totale mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct (inclusief silentius infarct), cerebrovasculair accident (CVA), acuut coronair syndroom, endovasculaire of heelkundige interventie aan coronairen of beenarteriën en amputatie boven de enkel.

Men observeert eveneens geen significant verschil in totale mortaliteit apart beschouwd.
(GRADE B)

Eén samengesteld secundair eindpunt (eerste event: totale mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct (exclusief silentius), CVA) toont wel een significant verschil in het voordeel van pioglitazon (HR=0,84 (95% BI 0,72–0,98). Aangezien voor het primaire eindpunt geen significant verschil wordt aangetoond, is dit resultaat als hypothesevormend te beschouwen.
(GRADE C)

Er worden significant meer patiënten met hartfalen gerapporteerd (11% versus 8%, $p < 0,0001$) en hospitalisaties voor hartfalen (6% versus 4%, $p = 0,0007$) met pioglitazon dan met placebo.
(GRADE B)

Er werd geen significant verschil gezien in maligniteiten van de blaas.
(GRADE C)

2.2.1.1.1.5. Linagliptine + metformine versus placebo + metformine

Linagliptine 5 mg/dag + metformine \geq 1500 mg/dag versus placebo + metformine \geq 1500 mg/dag
(Taskinen 2011)

Een RCT onderzocht de vergelijking linagliptine 5 mg/dag plus metformine \geq 1500 mg/dag versus metformine \geq 1500 mg/dag monotherapie.

Linagliptine leidde tot significante reducties in HbA_{1c} versus placebo add-on (p<0,0001).
(GRADE A)

Het verschil in gewichtsverandering tussen beide groepen werd niet statistisch getoetst.
(GRADE: NA)

Het risico op hypoglykemie werd gerapporteerd maar niet statistisch getoetst.
(GRADE: NA)

2.2.1.1.1.6. Saxagliptine + metformine versus placebo + metformine

Saxagliptine 2,5 – 5 – 10 mg/dag versus placebo, toegevoegd aan een bestaande behandeling met metformine (DeFronzo 2009, Yang 2011)

Saxagliptine werd in verschillende doseringen vergeleken met placebo, steeds toegevoegd aan bestaande metforminetherapie bij type-2 diabetespatiënten met onvoldoende glykemiecontrole onder metformine.

Alle doses van saxagliptine veroorzaken een HbA_{1c}-daling die statistisch significant verschilt van placebo, wanneer deze toegevoegd worden aan bestaande metforminetherapie.
(GRADE B tot A)

Gewichtsverandering werd niet gerapporteerd in deze studies.

Ongewenste effecten, zoals bovenste luchtweginfecties en hypoglykemie, werden gerapporteerd maar niet statistisch getoetst.
(GRADE: NA)

2.2.1.1.1.7. Sitagliptine + metformine versus placebo + metformine

Sitagliptine 100 mg/dag + metformine \geq 1500 mg/dag versus placebo + metformine \geq 1500 mg/dag
(Charbonnel 2006)

Deze studie vergeleek het gliptine sitagliptine met placebo, beide toegevoegd aan metformine, bij type 2-diabetespatiënten die onvoldoende effect hebben met metformine alleen.

Op het einde van de studie (24 weken) veroorzaakte sitagliptine plus metformine een grotere daling in HbA_{1c} in vergelijking met metformine monotherapie.
(GRADE A)

De auteurs rapporteerden dat sitagliptine behandeling geen hoger aantal aanvallen van hypoglykemie veroorzaakte in vergelijking met metformine alleen. De statistische toets werd niet gerapporteerd.
(GRADE:NA)

Er was geen significant verschil in gewichtverandering tussen de verschillende behandelingsgroepen.
(GRADE B)

2.2.1.1.1.8. Vildagliptine + metformine versus placebo + metformine

Vildagliptine 50-100 mg/dag + metformine 1000 - \geq 1500 mg/dag versus placebo + metformine \geq 1500 – 2000 mg/dag (Bosi 2007, Goodman 2009, Filozof 2010a, Pan 2012)

Drie studies vergeleken metformine monotherapie \geq 1500 mg/dag met een combinatietherapie van metformine \geq 1500 mg/dag en vildagliptine in een dagdosis van 50 mg en 100 mg bij type 2-diabetespatiënten met onvoldoende controle van de glykemie. Eén van deze studies includeerde enkel Chinese deelnemers. Een andere van deze studies onderzocht of er een verschil was tussen een ochtenddosis of avonddosis van 100 mg vildagliptine.

Eén studie vergeleek metformine monotherapie 2000 mg/dag met een combinatietherapie van metformine 1000 mg/dag en vildagliptine 100 mg/dag.

Alle vildagliptine-combinatiebehandelingen resulteerden in een significant grotere reductie van HbA_{1c} in vergelijking met metformine monotherapie.

(GRADE B)

De resultaten i.v.m. verandering in lichaamsgewicht zijn niet eenduidig. 3 vergelijkingen tonen een voordeel voor metformine monotherapie, 1 vergelijking toont een voordeel voor vildagliptine + metformine. Hoewel deze verschillen statistisch significant zijn, zijn deze klinisch weinig relevant (gemiddeld verschil +/- 0,5 tot 1,2 kg).

(GRADE C)

De ongewenste effecten werden niet statistisch getoetst. In geen enkele van de studies waren er sterfgevallen, doch in één studie werd de mortaliteit niet gerapporteerd.

(GRADE: NA)

2.2.1.1.1.9. Exenatide + metformine versus placebo + metformine

Exenatide 5 μ g 2 keer per dag of exenatide 10 μ g 2 keer per dag versus placebo, toegevoegd aan een bestaande behandeling met metformine (DeFronzo 2005)

Deze studie vergelijkt het toevoegen van exenatide (5 μ g of 10 μ g – 2 x/dag) met het toevoegen van placebo aan een bestaande behandeling met metformine, bij type 2-diabetespatiënten met onvoldoende glykemiecontrole.

Met exenatide ziet men een significante daling van het HbA_{1c} in vergelijking met placebo.

(GRADE B)

Exenatide is geassocieerd met een significante daling van het gewicht, in vergelijking met placebo.

(GRADE B)

Ongewenste effecten werden gerapporteerd maar niet statistisch getoetst.

(GRADE: NA)

2.2.1.1.1.10. Liraglutide + metformine versus placebo + metformine

Liraglutide 0,6 - 1,2 - 1,8 mg/dag + metformine 2000 mg/dag versus metformine 2000 mg/dag (Nauck 2009)

In deze 26 weken durende studie werden type 2-diabetespatiënten met onvoldoende geregelde glykemie gerandomiseerd in verschillende behandelingsgroepen: liraglutide (0,6, 1,2 of 1,8 mg/dag SC) enerzijds en placebo anderzijds. Alle behandelingen gebeurden in combinatie met metformine tweemaal daags 1 g.

Er werd een significant verschil in HbA_{1c}-daling vastgesteld tussen de behandelingsgroepen (actief of placebo).

(GRADE A)

Het lichaamsgewicht nam significant af in de liraglutide groepen met een dagdosis van 1,2 en van 1,8 mg, in vergelijking met placebo ($p \leq 0,01$).

(GRADE A)

De incidentie van ongewenste effecten werd niet statistisch getest in deze studie.

(GRADE: NA)

2.2.1.1.1.11. Insuline + metformine versus placebo + metformine

Geen enkele studie voldeed aan de inclusiecriteria.

2.2.1.1.1.12. Harde eindpunten: Origin trial: Insuline glargine , toegevoegd aan bestaande behandeling versus standaard behandeling

Insuline Glargine (toegevoegd aan bestaande behandeling) versus standard care (ORIGIN trial investigators 2012)

In deze studie worden patiënten met een gedocumenteerde cardiovasculaire pathologie en type 2-diabetes of gestoorde nuchtere glykemie of gestoorde glucose tolerantie gerandomiseerd tussen het toevoegen van insuline glargine aan bestaande therapie en verderzetten van standard care. Na een mediane opvolging van 6,2 jaar ziet men geen significant verschil in een composiet eindpunt van niet-fataal myocardinfarct, niet-fataal CVA en cardiovasculaire mortaliteit (HR=1,02 met 95% BI: 0,94-1,11)

(GRADE B)

In de groep behandeld met insuline glargine ziet men een significant hogere incidentie van hypoglykemie dan in de groep met standaard behandeling (1,00/100 persoonjaren versus 0,31/100 persoonjaren, $p < 0,001$)

(GRADE B)

In een vooraf bepaalde subgroepanalyse bij de patiënten aanvankelijk zonder diabetes ziet men geen significant verschil tussen beide groepen in het ontwikkelen van diabetes (OR=0,80 met CI: 0,64-1,00).

(GRADE C)

2.2.1.1.2. Bitherapie versus bitherapie

2.2.1.1.2.1. Pioglitazon+ metformine versus hypoglykemiërend sulfamide + metformine

2.2.1.1.2.1.1. Pioglitazon + metformine versus gliclazide + metformine

Pioglitazon 15-45 mg/dag versus gliclazide 80-320 mg/dag; toegevoegd aan een bestaande behandeling met metformine (Matthews 2005, Charbonnel 2005)

Deze studie toont aan dat bij patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende onder controle is met metformine monotherapie, de combinatie van metformine met pioglitazon na 1 en na 2 jaar een gelijkwaardige daling in HbA_{1c} geeft vergeleken met de combinatie van metformine met gliclazide. Patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculaire morbiditeit werden geëxcludeerd.

(GRADE A)

Voor ongewenste effecten werd er geen statistische test gerapporteerd.

(GRADE: NA)

2.2.1.1.2.1.2. Pioglitazon + metformine versus glimepiride + metformine

Pioglitazon 15 mg/dag versus glimepiride 2 mg/dag, toegevoegd aan een bestaande behandeling met metformine (Pfützner 2011)

Bij patiënten met type 2-diabetes geeft de combinatie van metformine en pioglitazon een gelijkwaardige daling van het HbA_{1c} vergeleken met de combinatie metformine en glimepiride. Er is geen verschil in effect op gewicht.

(GRADE C)

Er werd geen statistische test uitgevoerd voor ongewenste effecten.

(GRADE: NA)

2.2.1.1.2.2. Gliptines+ metformine versus hypoglykemiërende sulfamiden + metformine

2.2.1.1.2.2.1. Linagliptine + metformine versus glimepiride + metformine

Linagliptine 5 mg/dag + metformine \geq 1500 mg/dag versus glimepiride max 4 mg/dag + metformine \geq 1500 mg/dag (Gallwitz 2012b)

In deze twee jaar durende studie werden type 2-diabetespatiënten met HbA_{1c} tussen 6,5% en 10% (48 en 86 mmol/mol) op metformine alleen of één bijkomend oraal antidiabeticum (uitgewassen tijdens de screening) gerandomiseerd over linagliptine 5 mg/dag of glimepiride 1-4 mg/dag.

De vermindering van de gemiddelde HbA_{1c} was gelijkaardig in beide groepen (verschil: 0,20%) wat voldoet aan het vooropgestelde non-inferiority criterium van 0,35%.

(GRADE B)

Het lichaamsgewicht verminderde met linagliptine maar vermeerderde met glimepiride. Het verschil tussen de behandelingsgroepen bedroeg -2,7kg ($p < 0,0001$).

(GRADE B)

De incidentie van hypoglycemische aanvallen was significant (ongeveer 5x) lager met linagliptine dan met glimepiride.

(GRADE B)

Linagliptine gaf ook aanleiding tot significant minder cardiovasculaire ongewenste effecten in vergelijking met glimepiride.

(GRADE C)

2.2.1.1.2.2.2. Saxagliptine + metformine versus glipizide + metformine

Saxagliptine 5 mg/dag versus glipizide max 20 mg/dag, toegevoegd aan een bestaande behandeling met metformine (Göke 2010)

Bij patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende onder controle is met metformine (HbA_{1c} \geq 6,5%, 48 mmol/mol), is saxagliptine plus metformine niet inferieur aan glipizide plus metformine op het eindpunt reductie van HbA_{1c} na 52 weken.

(GRADE B)

Het gewicht nam toe met glipizide en nam af met saxagliptine. Het gemiddeld verschil van -2,2 kg tussen de twee interventie-armen is statistisch significant ($p < 0,0001$).

(GRADE B)

Saxagliptine geeft vergeleken met glipizide minder aanleiding tot hypoglykemie.

(GRADE B)

2.2.1.1.2.2.3. Sitagliptine + metformine versus glimepiride + metformine

Sitagliptine 100 mg/dag versus glimepiride max 6 mg/dag, toegevoegd aan een bestaande behandeling met metformine (Arechavaleta 2011)

Bij patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende onder controle is ($HbA_{1c} \geq 6,5\%$, 48 mmol/mol) met metformine monotherapie, geeft sitagliptine vergeleken met glimepiride na 30 weken een gelijkwaardige verlaging van het HbA_{1c} .

Met sitagliptine zien we een gewichtsreductie en met glimepiride een gewichtstoename. Het gemiddeld verschil tussen beide groepen bedraagt -2,0 kg ($p > 0,001$).

(GRADE A)

Sitagliptine geeft vergeleken met glimepiride een lager risico op hypoglykemie.

(GRADE A)

2.2.1.1.2.2.4. Sitagliptine + metformine versus glipizide + metformine

Sitagliptine 100 mg versus glipizide 5 mg (omhoog getitreerd tot max. 20 mg) (Nauck 2007, Seck 2010)

Deze studie onderzocht sitagliptin versus glipizide en rapporteert de resultaten na 1 en 2 jaar. Bij patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende onder controle is met metformine alleen, is er geen verschil in HbA_{1c} -daling tussen sitagliptin en glipizide wanneer deze geassocieerd worden aan metformine.

(GRADE A)

Het gewicht nam af met sitagliptine en nam toe met glipizide. Het gemiddeld verschil tussen beide groepen van 2,5 kg was statistisch significant.

(GRADE A)

Sitagliptine geeft vergeleken met glipizide minder aanleiding tot hypoglykemieën.

(GRADE B)

Er is een significant hogere mortaliteit in de glipizide-groep.

Met sitagliptine ziet men een significant hoger risico op urineweginfecties en astma.

Er is meer cataract en hypoesthesie in de glipizide-groep.

(GRADE C)

2.2.1.1.2.2.5. Vildagliptine + metformine versus gliclazide + metformine

Vildagliptine 2 x 50 mg/dag versus gliclazide max. 320 mg/dag , toegevoegd aan een bestaande behandeling met metformine (Filozof 2010b)

Bij patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende onder controle is ($HbA_{1c} \geq 7,5\%$, 58 mmol/mol) met metformine monotherapie, geeft vildagliptine vergeleken met gliclazide na 52 weken een gelijkwaardige verlaging van het HbA_{1c} .

(GRADE B)

Het gewicht daalt niet met vildagliptine (+0,08 kg) en stijgt met gliclazide (+1,36 kg). Het verschil in gewichtstoename tussen beide groepen is statistisch significant ($p < 0,001$).

(GRADE B)

Er werd geen statistische toets gerapporteerd voor ongewenste effecten.

(GRADE: NA)

2.2.1.1.2.2.6. Vildagliptine + metformine versus glimepiride + metformine

Vildagliptine 2 x 50 mg/dag versus glimepiride max. 6 mg/dag, toegevoegd aan een bestaande behandeling met metformine (Matthews 2010, Ferranini 2009)

Bij patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende onder controle is ($HbA_{1c} \geq 6,5\%$, 48 mmol/mol) met metformine monotherapie, geeft vildagliptine vergeleken met glimepiride na 52 weken een gelijkwaardige daling van het HbA_{1c} .

(GRADE B)

Er is een kleine gewichtsdaaling met vildagliptine en een stijging met glimepiride. Het gemiddeld verschil tussen beide groepen is 1,5 kg ($p < 0,001$).

(GRADE B)

Voor ongewenste effecten werd er geen statistische test gerapporteerd.

(GRADE: NA)

2.2.1.1.2.3. Gliptines + metformine versus pioglitazon+ metformine

2.2.1.1.2.3.1. Vildagliptine + metformine versus pioglitazon + metformine

Vildagliptine 100 mg/dag versus pioglitazon 30 mg/dag, toegevoegd aan een bestaande behandeling met metformine (Bolli 2008 (24 weken), Bolli 2009 (follow-up 1 jaar))

Bij patiënten met onvoldoende gecontroleerde type 2-diabetes ($HbA_{1c} > 7,5\%$, 58 mmol/mol) onder metformine, is het toevoegen van vildagliptine evenwaardig aan het toevoegen van pioglitazon op het reduceren van de HbA_{1c} na 24 en 52 weken.

(GRADE B (24 weken) en GRADE C (52 weken))

Na 24 weken geeft pioglitazon in vergelijking met vildagliptine meer gewichtstoename ($p < 0,001$).

(GRADE B)

Voor ongewenste effecten werd er geen statistische toets gerapporteerd.

(GRADE: NA)

2.2.1.1.2.4. Gliptines + metformine versus insuline + metformine

2.2.1.1.2.4.1. Insuline glargine + metformine versus sitagliptine + metformine

Insulin glargine (dosistitratie) versus sitagliptine 100 mg, toegevoegd aan een bestaande behandeling met metformine (Aschner 2012)

Bij patiënten met onvoldoende gecontroleerde type 2-diabetes ($HbA_{1c} > 7\%$, 53 mmol/mol) onder metformine, wordt met insuline glargine na 24 weken een grotere reductie in HbA_{1c} bereikt vergeleken met sitagliptine bovenop metformine.

(GRADE B)

Met insuline glargine werden in deze studie meer hypoglykemische episodes en meer nachtelijke hypoglykemische episodes vastgesteld vergeleken met sitagliptine. Ernstige hypoglycemische episodes waren niet verschillend tussen de 2 groepen.

(GRADE B)

2.2.1.1.2.5. GLP-1 agonisten + metformine versus hypoglykemiërende sulfamiden + metformine

2.2.1.1.2.5.1. Exenatide + metformine versus glimepiride+ metformine

Exenatide 20 µg/dag versus glimepiride 1-4 mg/dag toegevoegd aan een bestaande behandeling met metformine (Gallwitz 2012a: EUREXA)

Deze studie bekijkt het toevoegen van exenatide aan bestaande metforminebehandeling in vergelijking met het toevoegen van glimepiride aan bestaande metforminebehandeling bij type 2-diabetespatiënten met onvoldoende glykemiecontrole onder metformine.

Merk op dat de gemiddelde studiedosis glimepiride eerder laag is in vergelijking met de aanbevolen maximumdosis.

De gemiddelde tijd tot 'therapiefalen' is significant langer met exenatide vergeleken met glimepiride. (GRADE C)

Exenatide in een gemiddelde dagdosis van 17,35 µg veroorzaakt een significant grotere daling van de HbA_{1c} dan glimepiride in een gemiddelde dagdosis van 2 mg.

(GRADE B)

Er is een significant verschil in gewichtsverandering tussen exenatide en glimepiride.

(GRADE B)

Meer patiënten hebben hypoglykemie-episodes (zowel nachtelijk als niet-nachtelijk) met glimepiride dan met exenatide. Het aantal patiënten met een ernstige hypoglykemie is niet significant verschillend.

(GRADE B)

Merk op dat het verschil in optreden van gastro-intestinale symptomen niet statistisch getoetst werd.

(GRADE: NA)

2.2.1.1.2.5.2. Liraglutide + metformine versus glimepiride + metformine

Liraglutide 0,6 - 1,2 - 1,8 mg/dag + metformine 2000 mg/dag versus glimepiride 4 mg + metformine 2000 mg/dag (Nauck 2009)

In deze 26 weken durende studie werden type 2-diabetespatiënten met onvoldoende geregelde glykemie gerandomiseerd in verschillende behandelingsgroepen: liraglutide (0,6, 1,2 of 1,8 mg/dag SC) enerzijds en glimepiride 4 mg anderzijds. Alle behandelingen gebeurden in combinatie met metformine tweemaal daags 1 g.

Er werd geen significant verschil in HbA_{1c}-daling vastgesteld tussen liraglutide en glimepiride.

(GRADE A)

De verandering in lichaamsgewicht verschilde significant in de liraglutide groepen in vergelijking met glimepiride ($p < 0,0001$): liraglutide veroorzaakt in alle onderzochte dosissen gemiddeld vermagering, terwijl glimepiride het lichaamsgewicht doet toenemen.

(GRADE A)

Glimepiride gaf significant vaker aanleiding tot mineure aanvallen van hypoglykemie dan liraglutide ($p < 0,001$).

(GRADE A)

Het aantal ongewenste effecten ter hoogte van het maag-darmstelsel werd niet statistisch getoetst.

(GRADE: NA)

2.2.1.1.2.6. GLP-1-agonisten + metformine versus gliptines + metformine

2.2.1.1.2.6.1. Liraglutide + metformine versus sitagliptine + metformine

Liraglutide 1,2 mg/dag of 1,8 mg versus sitagliptine 100 mg/dag toegevoegd aan een bestaande behandeling met metformine (Pratley 2010, Pratley 2011)

Deze studie vergelijkt liraglutide met sitagliptine wanneer deze worden toegevoegd aan bestaande metformine-therapie bij patiënten met onvoldoende gecontroleerde type 2-diabetes.

Liraglutide (zowel 1,2 mg als 1,8 mg) is geassocieerd met een grotere daling in HbA_{1c} dan sitagliptine 100 mg.

(GRADE B)

Liraglutide is geassocieerd met een significant grotere gewichtsdeling dan sitagliptine.

(GRADE B)

Ongewenste effecten werden gerapporteerd maar niet statistisch getoetst.

(GRADE: NA)

2.2.1.1.2.7. GLP-1-agonisten + metformine versus insuline + metformine

Geen enkele studie voldeed aan de inclusiecriteria.

2.2.1.1.2.8. Langwerkende insuline analogen + metformine versus insuline NPH + metformine

Geen studies voldeden aan de inclusiecriteria.

Zie ook 2.2.2.1.2.

2.2.1.1.3. Meta-analyses over bitherapie

Twee meta-analyses vergeleken het toevoegen van een tweede antidiabeticum met het toevoegen van placebo, bij patiënten met onvoldoende glykemiecontrole door metformine (Phung 2010, McIntosh 2011). Ze voerden een traditionele meta-analyse en een mixed-treatment meta-analyse uit.

Eén meta-analyse vergeleek de gliptines met andere antidiabetica, wanneer deze toegevoegd werden aan bestaande metforminebehandeling (Karagiannis 2012).

De vergelijkingen betreffen geneesmiddelenklassen in plaats van individuele geneesmiddelen en er worden enkel intermediaire eindpunten besproken. Daarom hebben we gekozen om gegevens uit de individuele trials te rapporteren, en deze meta-analyses niet te bespreken.

2.2.1.1.4. Tritherapie versus bitherapie

2.2.1.1.4.1. Exenatide + metformine + hypoglykemiërend sulfamide versus placebo + metformine + hypoglykemiërend sulfamide

Exenatide 5-10 µg SC/dag versus placebo, toegevoegd aan een bestaande behandeling met metformine + hypoglykemiërende sulfamiden (Kendall 2005)

Exenatide 5 en 10 µg SC geeft vergeleken met placebo een significante daling in HbA_{1c} bij patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd is (gemiddeld HbA_{1c} 8,5%, 69 mmol/mol) met de combinatie metformine en een hypoglykemiërend sulfamide.

Exenatide geeft meer gewichtsdeling dan placebo.
(GRADE B)

Voor ongewenste effecten werd er geen statistische toets uitgevoerd.
(GRADE: NA)

2.2.1.1.4.2. Liraglutide + metformine + hypoglykemiërend sulfamide versus placebo + metformine + hypoglykemiërend sulfamide

Liraglutide 1,8 mg/dag versus placebo, toegevoegd aan een bestaande behandeling met metformine + hypoglykemiërende sulfamiden (Russel-Jones 2009)

Liraglutide 1,8 mg per dag werd in deze studie vergeleken met placebo. De geïncludeerde patiënten werden reeds behandeld met metformine en glimepiride en vertoonden een gemiddeld HbA_{1c} van 8,3%, 67 mmol/mol.

Liraglutide geeft na 26 weken een statistisch significant grotere daling van het HbA_{1c} en van het gewicht.

(GRADE A)

Liraglutide geeft vergeleken met placebo meer ongewenste effecten op gastro-intestinaal vlak.

(GRADE A)

2.2.1.1.5. Tritherapie versus Tritherapie

2.2.1.1.5.1. Exenatide + metformine + hypoglykemiërend sulfamide versus insuline glargine + metformine + hypoglykemiërend sulfamide

Exenatide 2 x 10 µg/dag versus insuline glargine (1 injectie/dag, dosistitratie), toegevoegd aan een bestaande behandeling met metformine + hypoglykemiërende sulfamiden (Heine 2005)

Exenatide 2 x 10 µg/dag en insuline glargine geven een gelijkwaardige daling in HbA_{1c} bij patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende onder controle is met de combinatie metformine en een hypoglykemiërend sulfamide.

(GRADE C)

Gewichtsverlies werd waargenomen met exenatide en gewichtstoename werd waargenomen met insuline glargine. Het verschil tussen beide groepen was statistisch significant (-4,1 kg).

(GRADE C)

Vergeleken met insuline glargine geeft exenatide meer gastro-intestinale ongewenste effecten: meer nausea, braken en diarree.

(GRADE C)

2.2.1.1.5.2. Liraglutide + metformine + hypoglykemiërend sulfamide versus insuline glargine + metformine + hypoglykemiërend sulfamide

Liraglutide 1,8 mg/dag versus insuline glargine (1 injectie/dag, dosistitratie), toegevoegd aan een bestaande behandeling met metformine + hypoglykemiërende sulfamiden (Russel-Jones 2009)

Liraglutide 1,8 mg per dag werd in deze studie vergeleken met langwerkend insuline glargine in een dosis die op basis van nuchtere glykemieën werd getitreerd. De geïncludeerde patiënten werden reeds behandeld met metformine en glimepiride.

(GRADE B)

Een gewichtsdeling werd waargenomen met liraglutide en een gewichtstoename werd waargenomen met insuline glargine. Het verschil in gewichtsverandering tussen de twee groepen was statistisch significant (-3,34 kg).

(GRADE B)

Liraglutide geeft vergeleken met insuline glargine meer ongewenste effecten op gastro-intestinaal vlak.

(GRADE B)

2.2.1.2. Wat zegt de deskundige?

2.2.1.2.1. Orale en injecteerbare medicatie buiten insuline die met metformine kan worden gecombineerd

2.2.1.2.1.1. De hypoglykemiërende sulfamiden

De hypoglykemiërende sulfamiden werken door zich te binden aan de SUR1 subeenheid van het ATP-gevoelige K-kanaal (K_{ATP}) van de β -pancreascellen wat leidt tot de sluiting ervan en *in fine* tot het stimuleren van de afscheiding van insuline. Hun grootste nadeel is het uitlokken van hypoglykemieën. De 5 moleculen die tot deze therapeutische klasse behoren en die in België in de handel zijn, hebben allemaal hetzelfde werkingsmechanisme, maar verschillen wat hun farmacokinetische eigenschappen betreft. Ze worden gemetaboliseerd door de lever in actieve of in verschillende mate inactieve metaboliëten en voornamelijk uitgescheiden via de nieren, met uitzondering van gliquidon dat via de gal wordt uitgescheiden. Alle hypoglykemiërende sulfamiden binden zich aan plasma-eiwitten en kunnen dus worden verdrongen door andere medicamenten (coumarines, fibraten, niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen, salicylaten ...) met versterking van hun bloedsuikerverlagende werking. Aan de maximaal aanbevolen doses is het bloedsuikerverlagend effect van de verschillende hypoglykemiërende sulfamiden praktisch identiek. Sommige gegevens lijken er nochtans op te wijzen dat glibenclamide, omwille van zijn langere werkingsduur, vaker verantwoordelijk zou zijn voor hypoglykemieën (Gangji 2007). De hypoglykemiërende sulfamiden worden over het algemeen goed verdragen en hun bijwerkingen, buiten hypoglykemie, zijn zeldzaam. Ze bestaan voornamelijk uit huidaandoeningen, biologische cholestase en agranulocytosen.

Hoewel ze sinds de jaren 50 veel worden gebruikt, blijft er echter grote twijfel bestaan over hun cardiovasculaire veiligheid, met name gecombineerd met metformine (UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group 1998b, Rao 2008). Uit experimentele *in vitro*-gegevens en uit dierexperimenten bleek dat deze moleculen, door zich te binden aan de SUR2A-subeenheid die tot expressie komt op de myocyten, het K_{ATP} -kanaal in het hart inhiberen. Dit kan een door ischemie uitgelokt proces verhinderen dat een beschermend effect kan hebben bij een persisterende ischemie. Hoewel verschillende observationele studies en meta-analyses erop lijken te wijzen dat, vergeleken met metformine, de hypoglykemiërende sulfamiden een lichte toename zouden kunnen veroorzaken van cardiovasculaire voorvallen bij type 2-diabetespatiënten (Roumie 2012), bevatten ze te veel methodologische systematische fouten en hebben ze onvoldoende power om tot een definitieve conclusie te kunnen komen (Bennett 2011b). Behalve het rapport van de UGDP (University Group Diabetes Program) (Goldner 1971) waarvan de methodologie aanvechtbaar is, en het rapport van een heel kleine subgroep van de UKPDS-studie (UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group 1998b), heeft geen enkele gerandomiseerde prospectieve studie cardiale oversterfte aangetoond bij patiënten die met hypoglykemiërende sulfamiden werden behandeld (UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group 1998a). Bovendien, aangezien de verschillende hypoglykemiërende sulfamiden een variabele affiniteit hebben voor SUR2A (Abdelmoneim 2012), kunnen de effecten op cardiovasculaire voorvallen tussen de moleculen onderling verschillen (Schramm 2011).

Wat betreft het risico van kanker lijken alle observationele studies erop te wijzen dat dit lichtjes verhoogd zou zijn bij monotherapie met hypoglykemiërende sulfamiden wat inderdaad zou overeenstemmen met een mogelijke rol van insuline bij de groei van tumoren. Deze toename van het risico

verdwijnt echter wanneer de hypoglykemiërende sulfamiden worden gecombineerd met metformine dat geacht wordt een eerder beschermend effect te hebben ten aanzien van het risico van kanker (Currie 2009). Deze gegevens dienen echter te worden bevestigd want ze worden vertekend door interferentie van talrijke factoren (Anderson 2012).

Een andere, meer recente, bezorgdheid ten aanzien van de hypoglykemiërende sulfamiden is dat ze zouden kunnen leiden tot een versnelde dysfunctie van de secretoire β -cellen wat verantwoordelijk is voor de onvermijdelijke verergering van diabetes in de loop van de tijd. Ook hier bestaan er in vitro-gegevens ten gunste van deze hypothese (Maedler 2005) en de ADOPT-studie toonde inderdaad aan dat orale monotherapie sneller faalde met glibenclamide dan met de insuline-sensibiliserende middelen waarmee het werd vergeleken (Kahn 2006). Men moet echter erkennen dat een deel van dat effect te wijten is aan het feit dat het duidelijk doeltreffender was tijdens het 1ste behandelingsjaar en dat dit effect van falen met hypoglykemiërende sulfamiden niet werd vastgesteld in de UK-PDS-studie (UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group 1998a).

Tenslotte herinneren we eraan dat deze medicamenteuze klasse vooral geïndiceerd en doeltreffend is voor glykemische controle in bepaalde zeldzame monomere types van diabetes veroorzaakt door mutaties van het HNF-1 α -gen of in neonatale diabetes veroorzaakt door genmutaties (ABCC8 en KCNJ11) die coderen voor de subeenheden SUR1 & Kir6.2 van het K_{ATP} -kanaal.

2.2.1.2.1.2. De gliniden

De gliniden zijn secretiebevorderende middelen met een andere chemische structuur dan de hypoglykemiërende sulfamiden maar die de afscheiding van insuline stimuleren door een gelijkaardig mechanisme. Hun insuline afscheidende werking is sneller en korter dan die van de hypoglykemiërende sulfamiden waardoor een betere post-prandiale glykemiecontrole kan worden verkregen terwijl tegelijkertijd het risico van interprandiale hypoglykemieën wordt verminderd (Gerich 2005). Repaglinide (Novonorm[®]) is het enige middel uit deze medicamenteuze klasse dat in België beschikbaar is. Het wordt gemetaboliseerd door de lever en wordt voornamelijk uitgescheiden via de gal onder de vorm van inactieve metabolieten. Juist omwille van hun snelle werking moeten deze middelen meerdere keren per dag worden genomen, juist voor de hoofdmaaltijden, wat kan leiden tot een beperktere therapietrouw. Ze worden goed verdragen en, buiten hypoglykemische voorvallen of uiterst zeldzame overgevoeligheidsreacties, werd tot op heden geen enkele grote bijwerking gemeld.

2.2.1.2.1.3. De thiazolidinedionen

De thiazolidinedionen (TZD) verminderen de perifere en hepatische insulineresistentie bij al dan niet diabetische insulineresistente patiënten. Ze hebben, net zoals metformine, geen enkel secretiebevorderend effect, waardoor ze dus ook geen hypoglykemieën veroorzaken. Hun werking berust op de activatie van kernreceptoren, PPAR γ (Peroxisome Proliferator-Activated Receptors γ) genoemd, die sterk tot uitdrukking komen op het niveau van het vetweefsel en die de expressie moduleren van een hele reeks genen die betrokken zijn bij de differentiatie van het vetweefsel en de gevoeligheid voor insuline. Ze wijzigen de grootte en het aantal van de adipocyten door de vermenigvuldiging te bevorderen van kleine adipocyten, die gevoeliger zijn voor insuline dan de grote, voornamelijk ter hoogte van het onderhuidse vetweefsel en ze moduleren de productie van een reeks adipocytokinen. Ze wijzigen het lipidenprofiel door het gehalte aan triglyceriden te verminderen en dat van het HDL- en LDL-cholesterol te verhogen (Deeg 2007). De ADOPT-studie (Kahn 2006) en andere studies (DeFronzo 2010a) lijken erop te wijzen dat de TZD een meer duurzame doeltreffendheid zouden kunnen hebben op glykemische controle dan de hypoglykemiërende sulfamiden.

Hun voornaamste bijwerkingen bestaan uit een gewichtsverhoging door een orexigene werking (Martin 2010), een verhoogd risico van breuken (Betteridge 2011), en water- en zoutretentie (Guan 2005) wat kan leiden tot hartfalen (decompensatio cordis) bij gepredisponeerde personen, waardoor

ze gecontra-indiceerd zijn in geval van hartinsufficiëntie. Ze lijken het risico van macula-oedeem te verhogen (Idris 2012). De TZD zouden een beschermend effect kunnen hebben t.a.v. colorectale kanker (Chen 2012) en pioglitazon zou blaaskanker kunnen bevorderen (Azoulay 2012) hoewel het niveau van bewijskracht hiervoor zwak is.

Pioglitazon (Actos®) is het enige middel uit deze medicamenteuze klasse dat in België beschikbaar is. Het wordt gemetaboliseerd door de lever in actieve en inactieve metabolieten en wordt voornamelijk uitgescheiden via de gal zodat de farmacokinetiek ervan slechts weinig wordt gewijzigd door nierinsufficiëntie.

In een grote prospectieve studie die betrekking had op type 2-diabetespatiënten met gemiddelde cardiovasculaire aandoening, bleek de toevoeging van pioglitazon aan de lopende behandeling lichtjes doeltreffender dan placebo bij het verminderen van een secundair evaluatiecriterium voor cardiovasculaire voorvallen (Dormandy 2005). Deze studie leidde tot talrijke polemieken omwille van het ontbreken van een statistisch significant verschil voor het primaire evaluatiecriterium en een toegenomen risico van hartfalen in de groep met pioglitazon (Yki-Järvinen 2005).

2.2.1.2.1.4. De gliptines

De dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4)-remmers (=gliptines) remmen, zoals hun naam al aangeeft, het DPP-4-enzym dat verantwoordelijk is voor de afbraak van Glucagon-Like Peptide 1 (GLP-1) in een inactieve verbinding. Daardoor verhogen ze de circulerende concentraties van actief GLP-1 dat de afscheiding van insuline stimuleert en die van glucagon remt op een glucoseafhankelijke manier. Ze veroorzaken dus zelf geen hypoglykemieën en hebben een neutrale invloed op het gewicht. Als toevoeging aan een voorafgaande behandeling met metformine, verminderen ze de HbA_{1c}-waarde met 0,3 tot 0,6% (Seck 2010, Matthews 2010, Gallwitz 2012b, Karagiannis 2012). Vier moleculen uit deze therapeutische klasse zijn momenteel gecommercialiseerd in België. Buiten een kortlopende studie die aantoonde dat, bij patiënten die al werden behandeld met metformine, saxagliptine niet inferieur was aan sitagliptine met betrekking tot glykemische controle, beschikken we over geen enkel argument om het ene middel boven het andere te verkiezen (Scheen 2010).

Ze worden over het algemeen goed verdragen en zijn gemakkelijk te nemen want er is geen titratie nodig. Hun dosis moet worden verlaagd in geval van nierinsufficiëntie behalve in het geval van linaagliptine dat voornamelijk via de gal wordt verwijderd. Buiten zeldzame gevallen van overgevoeligheid met angio-oedeem, werd tot op vandaag geen enkele significante bijwerking gemeld (Gooßen 2012). Er moet echter worden opgemerkt dat het FDA in 2011 een persbericht publiceerde waarin werd gewezen op de mogelijkheid van een verhoogd risico van pancreatitis en pancreaskanker bij personen die met sitagliptine worden behandeld, maar dit moet nog worden bevestigd. Twee recente meta-analysen die de totale en cardiovasculaire veiligheid evalueerden van de gliptines leken geruststellend (Gooßen 2012, Patil 2012) maar er is duidelijk nog onvoldoende ervaring om hun effecten op lange termijn te evalueren. Talrijke grote prospectieve studies die tot doel hebben om deze vraag te evalueren, zijn op dit moment bezig (TECOS, CAROLINA, SAVOR-TIMI,... <http://www.clinicaltrials.gov>)

2.2.1.2.1.5. De GLP-1-receptoragonisten

De GLP-1-receptoragonisten bootsen alle effecten van endogeen GLP-1 na: stimulatie van de afscheiding van insuline en onderdrukking van de afscheiding van glucagon op een glucoseafhankelijke manier, vertraging van de maaglediging en vermindering van de eetlust. Hun voornaamste voordelen zijn dat ze zelf geen hypoglykemieën veroorzaken, er geen titratie nodig is en dat ze leiden tot een, meestal matig, gewichtsverlies (1 à 2 kg) bij de meeste patiënten. Ze hebben echter het nadeel dat ze moeten worden toegediend via injecties. Hun voornaamste bijwerking is het optreden van misselijkheid en braken, vooral in het begin van de behandeling. Net zoals voor sitagliptine werd er een waarschuwing gepubliceerd in 2011 in verband met een verhoogd risico van pancreatitis en pancreaskan-

ker (Elashoff 2011) maar dit moet nog worden bevestigd of ontkracht door een nauwlettende geneesmiddelenbewaking. In afwachting van duidelijke gegevens moet een voorgeschiedenis van pancreatitis worden beschouwd als een contra-indicatie voor een incretine-mimetische behandeling. Een punt dat zeker moet worden vermeld in dit opzicht is dat metformine een beschermend effect lijkt te hebben op de proliferatie van de ductale cellen die prekankerletsels van de pancreas doen ontstaan (Gier 2012a).

In preklinische studies werd aangetoond dat liraglutide zich bindt aan de GLP-1-receptoren aanwezig op de C-cellen van de schildklier. Dat kan proliferatie van deze cellen veroorzaken met een verhoging van het calcitoninegehalte (Bjerre Knudsen 2010). De firma Novonordisk bepaalde het calcitoninegehalte in 9 studies die betrekking hadden op meer dan 5.000 patiënten zonder een bijzonder effect aan te treffen voor liraglutide (Hegedüs 2011). Nochtans, voor zover de GLP-1-receptor tot uitdrukking komt op de menselijke C-cellen (in ongeveer 30% van de gevallen), moet men hiervoor allert blijven (Gier 2012b).

Aangezien de GLP-receptoren ook tot uitdrukking komen op het niveau van het hart en de bloedvaten, hebben deze stoffen verschillende cardiovasculaire effecten. De effecten die tot op heden werden beschreven in diermodellen of in vitro-modellen worden over het algemeen beschouwd als gunstig (Ussher 2012) maar er moet wel gewacht worden op de resultaten van de studies inzake cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit die momenteel worden uitgevoerd om te weten hoe dit klinisch vertaald zal worden (EXSCEL, LEADER, ... <http://www.clinicaltrials.gov>)

2.2.1.2.1.6. De remmers van de intestinale α -glucosidasen

De enige molecule van deze klasse die in België gecommmercialiseerd wordt, is acarbose.

Aan therapeutische dosissen vertraagt acarbose de vertering van koolhydraten door competitieve inhibitie van de intestinale α -glucosidasen waardoor post-prandiale glykemische afwijkingen worden verzwakt en verlengd. Acarbose wordt praktisch niet geresorbeerd (<2%) waardoor de bijwerkingen ervan voornamelijk op het vlak van de spijsvertering liggen : een opgeblazen gevoel, flatulentie, meteorisme, buikpijn en diarree. Ze zijn meer uitgesproken naarmate het dieet rijk is aan koolhydraten maar kunnen worden afgezwakt door een voorzichtige titratie.

De doeltreffendheid is matig. De enige contra-indicaties zijn aandoeningen van het spijsverteringsstelsel en zwangerschap. Acarbose veroorzaakt geen hypoglykemie *per se* maar kan hypoglykemieën verergeren die worden veroorzaakt door hypoglykemiërende sulfamiden of insuline.

2.2.1.2.2. Overstappen op bitherapie – Welk molecule na metformine?

Aangezien er onvoldoende consistente vergelijkende gegevens bestaan met betrekking tot de totale mortaliteit, het cardiovasculaire risico of het risico van kanker en zelfs niet, wat de meer recente moleculen betreft, met betrekking tot hun langetermijnveiligheid (Bennett 2011b), is de keuze om het ene of het andere medicament aan de behandeling toe te voegen in geval metformine alleen niet volstaat om de glykemische streefwaarden te bereiken, uiteraard subjectief. De keuze berust grotendeels op hun doeltreffendheid, hun tolerantie, hun bijwerkingen en hun contra-indicaties.

2.2.1.2.2.1. Doeltreffendheid van de moleculen voor glykemiecontrole

Zelfs al is de belangrijkste doelstelling van de therapeutische behandeling het verlagen van de morbiditeit en de mortaliteit, vooral cardiovasculair, dan is de primaire werking van de antidiabetische middelen het onder controle brengen van hyperglykemie, die verantwoordelijk is voor microangiopathie. Sinds de DCCT-studies voor type 1 en UKPDS (UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group 1998b, UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group 1998a) voor type 2, bestaat er geen twijfel meer over dat een verbetering van de glykemische controle toelaat om het optreden en/of de evolu-

tie van microangiopathische complicaties (retinopathie, nefropathie en neuropathie) te verminderen. In dit kader lijkt het gerechtvaardigd om de doeltreffendheid van de verschillende moleculen voor het verlagen van HbA_{1c} bij patiënten die worden behandeld met metformine, met elkaar te vergelijken. Dit is een moeilijk probleem aangezien de doeltreffendheid van een antidiabeticum afhangt van de initiële HbA_{1c}-waarde (de doeltreffendheid zal des te hoger zijn naarmate de initiële HbA_{1c}-waarde hoger is) (DeFronzo 2010b) en verandert met de tijd (hypoglykemiërende sulfamiden zijn over het algemeen sneller doeltreffend dan de andere medicamenteuze klassen) (Kahn 2006).

Zelfs de meest volledige meta-analyse (Bennett 2011b) met betrekking tot dit eenvoudige probleem, geeft geen duidelijk antwoord want men beschikt niet over voldoende « head to head »-vergelijkingen. Ze beperkt zich tot het concluderen, met een matig niveau van bewijskracht, dat de TZD en de hypoglykemiërende sulfamiden een vergelijkbare doeltreffendheid hebben en dat de GLP-1-receptoragonisten doeltreffender zijn dan de gliptines. Voor de rest, aangezien het niveau van bewijskracht te laag is, wordt voorzichtig gesteld dat ze een relatief vergelijkbare doeltreffendheid op de HbA_{1c}-waarde hebben (Bennett 2011b). Zelfs deze voorzichtige conclusies kunnen worden betwist. Inderdaad, indien men de 6 studies analyseert, die allemaal van een vrij korte duur waren (24 weken tot 18 maanden), die de hypoglykemiërende sulfamiden en de TZD vergeleken (Derosa 2005, Bakris 2006, Umpierrez 2006, Garber 2006, Home 2007, Hamann 2008), blijkt duidelijk dat de hypoglykemiërende sulfamiden lichtjes doeltreffender zijn dan de TZD in de kortste studies (Umpierrez 2006, Garber 2006) en dat dit omgekeerd was in de langere studies (Derosa 2005, Bakris 2006, Home 2007, Hamann 2008) waarbij er geen enkele statistische significantie had. Dezelfde observatie kan worden gemaakt voor de vergelijkende studies tussen hypoglykemiërende sulfamiden en gliptines waarbij het effect van hypoglykemiërende sulfamiden op HbA_{1c} meer uitgesproken is tijdens het eerste behandelingsjaar (Seck 2010, Matthews 2010, Gallwitz 2012b). Rekening houdend met deze werkingskinetiek van de hypoglykemiërende sulfamiden is het logisch om een progressieve posologie toe te passen waarbij de dosis wordt verhoogd op basis van een verhoging van HbA_{1c} en waarbij men zich vergewist van de afwezigheid van significante of onaangename hypoglykemieën, zoals momenteel gebeurt in de huidige klinische diabetologie. Het is bijgevolg opmerkelijk en vreemd vast te stellen dat in de meeste van de hierboven vermelde studies, de introductiemodaliteiten van een hypoglykemiërend sulfamide onaangepast zijn met een bruuske verhoging van de posologie tijdens de eerste weken van de behandeling en het ontbreken van een langzame titratie.

Om een antwoord te kunnen geven op de vraag die werd gesteld (welk middel toevoegen wanneer metformine niet langer volstaat ?) is het NIH (National Institutes of Health) bezig de GRADE-studie (The Glycemia Reduction Approaches in Diabetes: A Comparative Effectiveness) (www2.bsc.gwu.edu/bsc/oneproj.php?pkey=60) te plannen waarvan het doel is de doeltreffendheid en de duur van de werking op de glykemie te vergelijken van de 4 antidiabetische geneesmiddelen (glimepiride, sitagliptine, liraglutide of insuline glargine) bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd worden door monotherapie met metformine. De voorziene gemiddelde duur is 4 jaar en tot op heden wordt er geen melding gemaakt van een evaluatie van de morbiditeit-mortaliteit! Men kan alleen maar hopen dat dit wel het geval zal zijn in het uiteindelijke protocol.

2.2.1.2.2.2. Andere effecten dan glykemische controle

De effecten op het *lipidenprofiel* zijn over het algemeen matig of neutraal. Metformine heeft eerder een gunstige werking vergeleken met de hypoglykemiërende sulfamiden. Alleen pioglitazon heeft een opvallende, maar onduidelijke, werking ; het vermindert het gehalte aan triglyceriden en verhoogt dat van HDL- en LDL-cholesterol (Bennett 2011b).

Daarentegen is het relatief goed bevestigd dat de *gewichtstoename* groter is met de TZD dan met de hypoglykemiërende sulfamiden, met de hypoglykemiërende sulfamiden dan met de andere moleculen en dat de injecteerbare GLP-1-receptoragonisten over het algemeen geassocieerd worden met een matig gewichtsverlies (Bennett 2011b).

2.2.1.2.2.3. Risico van hypoglykemieën

Het is duidelijk dat, in tegenstelling tot de andere geneesmiddelen, de hypoglykemiërende sulfamiden en de gliniden in staat zijn om, vaak ernstige, hypoglykemieën te veroorzaken, en dit des te meer naarmate de glykemische streefwaarden strenger zijn. De meeste van de recente studies die betrekking hebben op de vergelijkingen hypoglykemiërende sulfamiden/gliptines includeerden patiënten bij wie de HbA_{1c} bij aanvang niet erg hoog was (7,5%, 58 mmol/mol gemiddeld) hetgeen leidde tot een vrij strikte glykemische controle (HbA_{1c} ≤ 6,5%, 48 mmol/mol) tijdens de studie. Het is dus niet verrassend dat er meer hypoglykemische episoden optreden in de hypoglykemiërende sulfamiden-groep, vooral in het begin van de behandeling (Seck 2010, Matthews 2010, Gallwitz 2012b). De vergelijkende « head to head » studies van hypoglykemiërende sulfamiden/GLP-1-receptoragonisten die zich richtten op patiënten die minder goed gecontroleerd waren bij de aanvang (HbA_{1c} 8,2%, 66 mmol/mol gemiddeld) waarvan de HbA_{1c} 7,0 tot 7,5% (53 à 58 mmol/mol) bereikte tijdens de studie, rapporteerden minder hypoglykemieën en geen enkele ernstige episode (Nauck 2009, Gallwitz 2012a, Derosa 2010).

Het vermijden van hypoglykemieën vormt het voornaamste argument om de TZD of medicamenten met een incretine-effect te bevoordelen ten aanzien van de hypoglykemiërende sulfamiden. Hypoglykemie treedt minder vaak op bij type 2-diabetes dan bij type 1-diabetes, maar kan een echte handicap vormen indien men een zeer goede glykemische controle nastreeft (HbA_{1c} < 6,5-7,0%, 48 – 53 mmol/mol) (ACCORD Study Group 2011), bij bejaarde personen of bij personen die zich geen enkele hypoglykemische episode kunnen veroorloven omwille van hun beroep (vrachtwagenchauffeurs, taxibestuurders,...). Bepaalde personen kunnen, na een ernstige episode, zo doodsbang worden voor hypoglykemieën dat ze hun behandeling stopzetten of zich vrijwillig onderdosereren. In al deze gevallen is het uiteraard verkieslijk om de voorkeur te geven aan moleculen die geen hypoglykemieën veroorzaken.

2.2.1.2.2.4. Patiëntgerelateerde factoren die in overweging moeten worden genomen

Gewicht. De meeste patiënten met type 2-diabetes lijden aan overgewicht of obesitas ondanks het calorisch verlies dat samenhangt met glycosurie. Bij deze patiënten leidt elke verbetering van de glykemische controle onvermijdelijk naar een gewichtstoename indien ze hun voedingsinname niet verminderen. Een gewichtsverlies van 5 à 10% kan de glykemische controle en de cardiovasculaire risicofactoren al in aanzienlijke mate (Wing 2011) verbeteren hoewel dit voordeel zich niet lijkt te vertalen in termen van vermindering van cardiovasculaire voorvallen (<http://www.theheart.org/article/1458351.do>). Sommige antidiabetische middelen met een anorexië-effect kunnen worden gebruikt om de gewichtstoename te minimaliseren, of soms zelfs helpen om gewicht te verliezen. De cruciale vraag is hier natuurlijk de kostprijs want, buiten metformine, gaat het hier om incretinomimetica die duurder zijn. De kosten van het geneesmiddel en het verwachte voordeel (grotendeels onbekend) moeten dus tegen elkaar worden afgewogen en dit behoort tot het domein van de gezondheidsinstanties. Een toevlucht nemen tot bariatrische chirurgie is een mogelijke optie.

Leeftijd. Bij bejaarde patiënten die lijden aan cardiovasculaire aandoeningen of andere comorbiditeiten, en waarvan de levensverwachting beperkt is, moeten de glykemische streefwaarden minder ambitieus zijn dan voor jongere patiënten (zie uitleg over therapeutische doelstellingen). Hypoglykemieën worden slecht verdragen en kunnen gevaarlijk zijn omdat ze kunnen leiden tot vallen (met breuken), hartritmestoornissen of, als ze lang aanhouden, neurologische gevolgen. In die omstandigheden is het dus absoluut noodzakelijk om het risico van hypoglykemie te verminderen door, in de mate van het mogelijke, geneesmiddelen te vermijden die deze zouden kunnen veroorzaken en door de HbA_{1c}-waarde rond 8,0%, 64 mmol/mol te houden. Dit betekent echter niet dat men deze patiënten in een permanente toestand van hyperglykemie moet houden want een te grote glycosurie veroorzaakt een calorieverlies (met wegsmelten van de spiermassa), een dehydratatie, elektrolytische stoornissen en kan urine-incontinentie verergeren. Een recent consensusrapport van de ADA

over de behandeling van diabetes bij bejaarde personen (> 65 jaar) beperkte er zich toe om de gemeenplaatsen op te sommen en brengt geen enkele nieuw informatief gegeven over dit onderwerp (Kirkman 2012).

Bij jongere patiënten, in goede algemene gezondheidstoestand met een lange levensverwachting voor wie de preventie van microangiopathische complicaties zin blijft hebben, blijft een goede glykemische controle prioritair, zelfs ten koste van enkele hypoglykemieën. Bij deze patiënten zou het trouwens verstandig zijn om te vermijden geneesmiddelen voor te schrijven waarvan de veiligheid op lange termijn niet vastgesteld is.

Nierinsufficiëntie. Ongeveer 20% van de patiënten met type 2-diabetes vertonen een afname (eGFR < 60 mL/minuut 1,73 m²) van de nierfunctie (de Boer 2011) die op zich geassocieerd is met een toegenomen risico van hypoglykemieën (Moen 2009). Buiten repaglinide, gliquidon, linagliptine en pioglitazon, hebben alle antidiabetische middelen een significante eliminatie via de nieren. Hun dosis moet dus worden aangepast in geval van een verminderde nierfunctie.

Hartinsufficiëntie. Hartinsufficiëntie is een contra-indicatie voor het gebruik van pioglitazon.

Op basis van hetgeen vooraf gaat, en behalve voor de duidelijke contra-indicaties, is het niet mogelijk om precieze aanbevelingen te formuleren en kan men zich slechts aansluiten bij de consensus EASD-ADA 2012 die besloot dat de keuze om aan metformine, een hypoglykemiërend sulfamide, TZD, een gliptine of een ander molecule toe te voegen, moet worden genomen in functie van de kenmerken van de patiënt, zijn levenswijze, zijn mate van betrokkenheid bij zijn ziekte en de wenselijke glykemische streefwaarden waarbij moet worden getracht om een goede levenskwaliteit te behouden.

Tevens moet men zich bewust zijn van het feit dat de respons op een bepaalde molecule afhangt van de ene persoon tot de andere. Type 2-diabetes is een genetisch en fenotypisch heterogene ziekte. Men begint nu de genetische polymorfismen te identificeren die de doeltreffendheid van bepaalde geneesmiddelen kunnen voorspellen, met name voor metformine en hypoglykemiërende sulfamiden, maar dit is onbruikbaar in de dagelijkse klinische praktijk. Men kan dus alleen maar verdergaan met « trials and errors » zonder in de val van therapeutische inertie te trappen. Wanneer de patiënt niet reageert op of snel falen vertoont van een behandeling, is het nuttig om een andere behandeling te proberen en/of de diagnose te herzien (mogelijkheid van type 1-diabetes of monogene diabetes)

2.2.1.2.3. Overschakelen op tritherapie

Enkele studies, meestal kortdurend, toonden aan dat het mogelijk is glykemische controle te verbeteren door een derde geneesmiddel toe te voegen (vaak een GLP-1-receptoragonist) aan een bitherapie die niet of onvoldoende doeltreffend is (Kendall 2005, Russell-Jones 2009, Zinman 2009, Roberts 2005). Het betreft hier dan diabetes in een gevorderd stadium, van lange duur, die zeer snel insulinetherapie nodig heeft en dit des te sneller naarmate de HbA_{1c}-waarde verhoogd is. Over het algemeen maakt een HbA_{1c}-waarde van > 9,0%, 75 mmol/mol bij maximale orale bitherapie de doeltreffendheid van een ander therapeutisch middel dan insuline onwaarschijnlijk (Rosenstock 2006). Men kan zich trouwens afvragen, vooral indien het om een jonge patiënt gaat, of het niet logischer zou zijn om meteen al te beginnen met insulinetherapie die snel werkzaam zal zijn in geval van goede therapietrouw. Laten we niet vergeten dat een vermeerdering van het aantal geneesmiddelen het risico verhoogt van bijwerkingen en medicamenteuze interacties en een negatieve invloed heeft op de therapietrouw van de patiënt. De klinische kenmerken van patiënten die waarschijnlijk in mindere of meerdere mate goed zullen reageren op speciale combinaties zijn jammer genoeg slecht gedefinieerd.

2.2.1.2.4. Een patiëntgerichte aanpak

In tegenstelling tot het strikte algoritme dat in 2009 gepubliceerd werd, benadrukt en keert de ADA-EASD 2012 consensus meerdere malen terug op het belang van het betrekken van de patiënt in het beslissingsproces. Patiëntgerichte zorg wordt gedefinieerd als « *een stap die tot doel heeft zorg aan te bieden die de patiënt respecteert, aangepast is aan zijn individuele voorkeuren, noden en waarden, en die er kortom voor zorgt dat de waarden van de patiënt alle klinische beslissingen leiden* » hetgeen op z'n minst erg vaag is. De auteurs aarzelen bovendien niet om te bevestigen dat er goede bewijzen zijn die in het voordeel spreken van de doeltreffendheid van deze benadering. De artikels waarop ze zich baseren bestaan uit een erg breedsprakerige theoretische uiteenzetting (Tsapas 2008) en een experimentele studie (gepubliceerd in dubbel) die aantoont dat dit concept van een gedeelde beslissing geen invloed heeft op de therapietrouw, het welzijn of op de glykemische controle van de patiënt (Mullan 2009, Shah 2010). In werkelijkheid werden de patiënten in deze experimentele studie wel op de hoogte gebracht van de effecten van de verschillende medicamenten op het gewicht, de glykemische controle, het risico van hypoglykemie evenals van hun onmiddellijke tolerantie, maar helemaal niet over de onzekerheden met betrekking tot de voordelen of risico's op lange termijn. Het is echter niet oninteressant om te zien dat, wanneer ze worden geconfronteerd met de keuze die hen wordt aangeboden, 67% van de patiënten besloot om hun lopende behandeling verder te zetten, 10% startte met metformine, 13% met een hypoglykemiërend sulfamide, en 10% met een TZD of exenatide (de gliptines maakten geen deel uit van de opties) (Mullan 2009, Shah 2010).

Zonder hersenschimmen na te streven, is het duidelijk dat de arts rekening moet houden met de verschillende parameters en kenmerken die eigen zijn aan de patiënt om hem, op basis van beschikbare bewijzen en persoonlijke ervaring, de therapeutische strategie en doelstellingen voor te stellen die hem het meest geschikt lijken, hetgeen hem echter niet ontslaat van de verplichting om alle noodzakelijke uitleg en informatie te geven.

2.2.1.2.5. Conclusies

Bij de huidige stand van onze kennis is het niet mogelijk om een optimale therapeutische « evidence-based » strategie te definiëren. Men moet dus vertrouwen op het gezond verstand van de artsen om hen beperkingen opleggen om hun voorschriften te oriënteren. Het is duidelijk dat, hoewel de keuze tussen een hypoglykemiërend sulfamide en een gliptine vrij is, de meeste artsen voor het 2de kiezen omwille van het eenvoudige en meer comfortabele gebruik, niet alleen voor de patiënt, maar ook voor de arts. Een geneesmiddel voorschrijven (hypoglykemiërend sulfamide of insuline) dat hypoglykemieën kan veroorzaken, verlengt de consultatie aanzienlijk aangezien een uitgebreide uitleg noodzakelijk is en de behandeling zwaarder wordt.

Over de kosten van de medicatie werd niet gesproken omdat het tot de taak van de overheidsinstaties op het vlak van gezondheidszorg van elk land behoort om hierover een positie in te nemen in functie van de hulpmiddelen die ter beschikking staan. De verhouding tussen prijs (noodzakelijkerwijs hoger) van een nieuw geneesmiddel en de meerwaarde ervan op het vlak van doeltreffendheid en veiligheid is uiteraard moeilijk te bepalen en noodzakelijkerwijs subjectief.

2.2.1.3. Wat besluit de jury?

Als monotherapie met voldoende gedoseerde metformine niet volstaat om de glykemie langer onder controle te houden, dan kan de arts overwegen om een bijkomende therapie op te starten.

Verschillende internationale studies hebben combinaties van geneesmiddelen in associatie met metformine onderzocht, hetzij vergeleken met placebo, hetzij vergeleken met een andere mogelijke associatie. De resultaten uit deze studies zijn echter niet eenduidig, onder andere door verschillende onderzoeksopzetten of zelfs gebrekkige gegevens of analyses.

Uit de literatuur blijkt dat bitherapie door toevoeging van hypoglykemiërende sulfamiden, pioglitazon of gliptines aan metformine een gelijkwaardige daling van de HbA_{1c} teweegbrengt. Dit is evenwel een intermediair eindpunt. Enkel hypoglykemiërende sulfamiden hebben een bewezen effect op harde eindpunten, met name cardiovasculaire events. Voor pioglitazon zijn er ook gegevens over composiet harde eindpunten.

Door gebrek aan harde eindpunten en langetermijnsgegevens in verband met de nieuwere moleculen, zijn er onvoldoende argumenten om de klassieke aanpak (eerst metformine, daarna toevoeging van hypoglykemiërende sulfamiden) te wijzigen. Wel zijn er, in analogie met de ADA – EASD richtlijn, verschillende opties om de therapie te individualiseren naargelang een aantal patiëntkenmerken. (GRADE C, Sterke aanbeveling) Deze patiëntgerichte aanpak wordt gestimuleerd door de vaststellingen van gebrekkige therapietrouw bij diabetici. Een grotere therapietrouw verhoogt vanzelfsprekend de slaagkansen op het behalen van de vooropgestelde doelstellingen.

De verschillende elementen waarmee men rekening moet houden bij het individualiseren van de therapie zijn: leeftijd, gewicht, nierfunctie, hartfunctie, kans op hypoglykemie, gastro-intestinale bijwerkingen, vermoeden van hogere incidentie van blaas- of pancreaskanker.

Kans op hypoglykemie:

Pioglitazon, gliptines en incretinomimetica veroorzaken minder hypoglykemieën dan de hypoglykemiërende sulfamiden of repaglinide.

Invloed op het gewicht:

Veel diabetespatiënten hebben overgewicht. Een afname van het gewicht kan bijdragen tot de controle van de suikerspiegel. De incretinomimetica geven aanleiding tot een significante gewichtsafname, terwijl de andere moleculen in een meer of mindere mate een gewichtstoename veroorzaken. Die toename in lichaamsgewicht is het meest uitgesproken met pioglitazon en het minst met gliptines.

Gastro-intestinale bijwerkingen:

Met uitzondering van insuline, veroorzaken alle antidiabetica in meerdere of mindere mate gastro-intestinale stoornissen (nausea, braken en diarree). Deze verschijnselen treden voornamelijk op bij de aanvang van een therapie.

Vermoeden van kanker:

Over gliptines en incretinomimetica bestaat enige ongerustheid wegens een nog onbewezen vermoede hogere incidentie van pancreatitis en pancreaskanker, al zijn recente onderzoeksresultaten eerder geruststellend. Bij pioglitazon is er dan weer een vermoeden op een hogere incidentie van blaaskanker.

Nierinsufficiëntie:

De meeste antidiabetica worden renaal geklaard. De dosis moet dan ook aangepast worden in functie van de nierfunctie. Dit geldt echter niet voor repaglinide, gliclazide, gliquidon, linagliptine en pioglitazon die hoofdzakelijk hepatisch gemetaboliseerd worden.

Hartinsufficiëntie:

Hartinsufficiëntie is een contra-indicatie voor het gebruik van pioglitazon.

Leeftijd:

De leeftijd van de patiënt bepaalt de gewenste HbA_{1c}-target. Zo is een strengere glykemiecontrole gewenst bij jongere patiënten dan bij oudere. Op zich bepaalt de leeftijd van de patiënt niet welke

moleculen gekozen moet worden. Er bestaat geen absolute of relatieve contra-indicatie voor het gebruik van de verschillende geneesmiddelen in functie van de leeftijd. Men moet echter rekening houden met comorbiditeiten, levensverwachting, nierfunctie, mogelijke gevolgen van een hypoglykemie, kwaliteit van leven, enz.

Patiëntvoorkeuren:

Exenatide en liraglutide zijn enkel in inspuitbare vorm verkrijgbaar, in tegenstelling tot de andere antidiabetica die per os kunnen toegediend worden. De voorkeuren van de patiënt zijn bepalend voor de therapietrouw.

Kostprijs:

De kostprijs van de nieuwe antidiabetica ligt hoger dan metformine en hypoglykemiërende sulfamiden.

Volgens de literatuur blijkt dat bij onvoldoende controle ook tritherapie zin kan hebben, met name de associatie van of exenatide of liraglutide aan een bestaande therapie met metformine en hypoglykemiërende sulfamiden. Hierbij wordt een bijkomende daling van de HbA_{1c} waargenomen. (GRADE A, Sterke aanbeveling)

2.2.2. Wat zijn de indicaties voor het toevoegen van insulines en met welke insuline moet er worden gestart?

2.2.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

2.2.2.1.1. Langwerkende insuline-analogen + metformine + hypoglykemiërend sulfamide versus NPH insuline + metformine + hypoglykemiërend sulfamide

Geen enkele studie voldeed aan de inclusiecriteria.

2.2.2.1.2. Langwerkende insuline-analogen + bestaande behandeling versus NPH insuline + bestaande behandeling

2.2.2.1.2.1. Insuline glargine + bestaande behandeling versus NPH insuline + bestaande behandeling

Insuline glargine versus insuline NPH toegevoegd aan de bestaande behandeling (Waugh 2010)

Een meta-analyse vergeleek insuline glargine met NPH insuline, toegevoegd aan bestaande (orale) therapie bij type 2-diabetes. 1 studie bestond uit patiënten die reeds insuline gebruiken.

Verandering in HbA_{1c} was niet significant verschillend tussen beide interventies.

(GRADE A)

Er kon geen meta-analyse uitgevoerd worden voor verandering in lichaamsgewicht.

(GRADE: NA)

Het risico op ernstige hypoglykemie was niet significant verschillend tussen beide interventies.

Het totaal risico op hypoglykemie zowel als het risico op symptomatische hypoglykemie was significant lager in de insuline glargine groep (Risk ratio 0,89 (95% BI 0,83 – 0,96) en 0,80 (95% BI 0,68 – 0,93)).

Er werd een significant lager risico op nachtelijke hypoglykemie vastgesteld in de insuline glargine groep vergeleken met de NPH insuline groep (Risk Ratio=0,54 (95% BI 0,43 – 0,69)).

Het registreren en rapporteren van symptomatische hypoglykemie werd meestal door de patiënt uitgevoerd en verschilde naargelang de studie. De wijze van meten van nachtelijke hypoglykemie was onduidelijk.
(GRADE B)

2.2.2.1.2.2. Insuline detemir + bestaande behandeling versus NPH insuline + bestaande behandeling

Geen enkele studie voldeed aan de inclusiecriteria.

2.2.2.2. Wat zegt de deskundige?

Er is brede consensus dat metformine, indien niet gecontraïndiceerd en indien verdragen, het product van eerste keuze is bij type 2-diabetes. Als men met monotherapie met metformine het HbA_{1c}-doel niet kan bereiken/handhaven, kan men als volgende stap een tweede oraal middel, een GLP-1 receptor agonist, of insuline toevoegen. Gemiddeld geeft elk tweede middel een verdere absolute reductie van HbA_{1c} van $\pm 1\%$ (Bennett 2011b). Het effect kan erg verschillen van patiënt tot patiënt en is doorgaans groter naarmate de uitgangswaarde van HbA_{1c} hoger ligt. Met insuline kan men vanzelfsprekend het grootste effect verkrijgen, omdat de dosis kan opgetitreerd worden en omdat het insulineschema zo nodig kan geïntensifieerd worden.

Er is echter slechts één kwalitatief goede studie beschikbaar bij patiënten met onvoldoende glycemiecontrole (HbA_{1c} > 7%, 53 mmol/mol) onder monotherapie met metformine, waarbij opstarten van insuline vergeleken wordt met toevoegen van een tweede oraal antidiabeticum. Hierbij werd de combinatie van metformine met sitagliptine vergeleken met de combinatie van metformine met SC glargine 1 maal per dag (opgetitreerd op basis van de nuchtere glycemie) (Aschner 2012). Na 24 weken daalde de HbA_{1c} van een gemiddelde uitgangswaarde van 8,5% naar 6,8% (69 naar 51 mmol/mol) (-1,7%) met glargine en naar 7,4% (57 mmol/mol) (-1,1%) met sitagliptine. Met glargine zag men meer hypoglycemie (4,2 per patiënt per jaar versus 0,5 per patiënt per jaar met sitagliptine) en een gewichtstoename van 0,44 kg (versus een daling van 1,08 kg met sitagliptine, dus een verschil van 1,5 kg). Net zoals bij de meeste studies waren er geen gegevens over levenskwaliteit en was er geen bevraging van de voorkeur van de patiënt.

Insuline is dus een goede optie als tweede stap na metformine, zeker als de HbA_{1c} relatief hoog ligt (bijv. $\geq 9\%$, 75 mmol/mol), waardoor de kans op goed resultaat van toevoegen van een oraal middel beperkt is. In de klinische praktijk merken we echter dat patiënten doorgaans erg terughoudend zijn om insulinetherapie op te starten. Bezorgdheid over het ongemak van inspuiten, over verlies aan vrijheid, hypoglycemie, gewichtstoename en het psychologisch associëren van insulinetherapie met een verslechtering van de gezondheid zijn factoren die bijdragen aan deze terughoudendheid. Daarom wordt insulinetherapie meestal uitgesteld tot een derdelijnsbehandeling, dus pas gestart na het falen van combinatietherapie met twee orale antidiabetica. Deze houding wordt ook ondersteund door de meeste wetenschappelijke richtlijnen.

Sommige studies hebben een gunstig effect aangetoond van drievoudige therapie zonder insuline, m.a.w. het toevoegen van een derde oraal antidiabeticum als een combinatie met twee orale middelen onvoldoende effectief is (het gebruik van GLP-1 agonisten laat de deskundige hier buiten beschouwing) (Rosenstock 2006, Hermansen 2007). Insuline geeft echter in dit stadium het meest krachtig effect. Men vermijdt best drievoudige therapie zonder insuline als de mate van hyperglykemie een voldoende effect van toevoegen van een derde oraal middel onwaarschijnlijk maakt (bijv. bij HbA_{1c} $\geq 9,5\%$, 80 mmol/mol) (Rosenstock 2006). Als drievoudige combinatietherapie exclusief insuline wordt geprobeerd, moet de patiënt zorgvuldig worden opgevolgd, en mag men niet talmen om alsnog naar insuline over te schakelen als het effect onvoldoende is. Men moet immers vermijden dat de patiënt te lang met hoge glycemie blijft rondlopen.

2.2.2.2.1. Welk opstartschema?

Patiënten met type 2-diabetes behouden klassiek enige eigen insulinesecretie, waardoor de complexe intensieve insulineschema's, die men gebruikt bij type 1-diabetes, niet nodig zijn, zeker wanneer de orale antidiabetica geheel of gedeeltelijk worden verdergezet.

Er is discussie over welk insulineschema het meest effectief is voor het verbeteren van glucosecontrole en voorkomen van complicaties. De toevoeging van traagwerkende insuline (zogenaamde basale insuline) zal vooral een betere nuchtere glycemie geven, het geven van snelwerkende insuline voor de maaltijden (zogenaamde prandiale insuline) zal de postprandiale glucose excursies doen afnemen. Patiënten die zowel prandiale als basale insuline nodig hebben kunnen die ofwel afzonderlijk inspuiten, ofwel een voorgemengd insulinepreparaat (zogenaamde bifasische insuline) geven.

Welk schema best initieel gebruikt wordt, werd bestudeerd in een aantal gerandomiseerde studies. Uit deze studies blijkt dat elke manier voor- en nadelen heeft (Lasserson 2009). Dit kan mooi geïllustreerd worden met de Treat to Target in Type 2 Diabetes (4-T) studie (Holman 2009). In deze 3 jaar lopende trial werden 708 patiënten met type 2-diabetes met $HbA_{1c} \geq 7\%$, 53 mmol/mol onder metformine en een hypoglykemiërend sulfamide gerandomiseerd tussen basale insuline (detemir, 1 of 2 maal per dag), voorgemengde bifasische insuline (met aspart als snelwerkende component, 2 maal per dag), en prandiale insuline (aspart, 3 maal per dag). Er was gemiddeld over de 3 jaar geen verschil in mediane HbA_{1c} tussen de drie groepen (6,9 ; 7,1 ; 6,8% (52, 54 en 51 mmol/mol) respectievelijk). In het protocol werd vanaf het 2^{de} jaar toegelaten om een tweede type insuline op te starten om de glycemiedoelstelling te realiseren. Dit was bij ongeveer $\frac{3}{4}$ van de patiënten nodig, het vaakst in de basale groep (bij 82, 68, 74%, respectievelijk). Patiënten in de basale groep bereikten iets trager het HbA_{1c} -streefdoel dan de andere patiënten, maar hadden een beperktere gewichtstoename (3,6 ; 5,7 ; 6,4 kg respectievelijk) en veel minder hypoglycemie (aantal episodes per patiënt per jaar 1,7 ; 3,0 ; 5,7 respectievelijk). Dus voor elk schema valt wat te zeggen, maar het eenvoudige basale schema doet het zeker niet slecht.

Met welk van de insulineschema's men best lange termijn complicaties voorkomt is niet gekend. In de HEART2D trial vergeleek men cardiovasculaire eindpunten bij 1.115 type 2-diabetespatiënten na doorgemaakt acuut myocardinfarct (Raz 2009). Ze werden gerandomiseerd tussen prandiale insuline (lispro 3 maal per dag) en basale insuline (NPH 2 maal of glargine 1 maal per dag). De studie toonde na 2,7 jaar opvolging geen verschil in HbA_{1c} tussen de prandiale en basale groepen (7,7 versus 7,8 % (61 versus 62 mmol/mol)) en geen verschil in de tijd tot een volgend cardiovasculair eindpunt (cardiovasculaire sterfte, niet fataal myocardinfarct (MI), niet fataal CVA, coronaire revascularisatie, of hospitalisatie voor een acuut coronair syndroom). Er zijn geen studies beschikbaar met microvasculaire eindpunten.

2.2.2.2.2. Praktisch

In afwezigheid van een duidelijk bewijs van superioriteit van één manier van opstarten van insuline versus een andere opteert men doorgaans om pragmatische redenen voor het eenvoudig schema met één injectie basale insuline, toegevoegd aan de orale antidiabetica. Hiermee wil men de nuchtere glycemie onder controle brengen ("fix fasting first"), om zo de orale antidiabetica overdag verder hun werk te laten doen. Dit schema geeft, wanneer deskundig uitgevoerd, goede resultaten en heeft verschillende praktische voordelen. Het is comfortabel voor de patiënt, die slechts één keer moet spuiten, dit op afstand van de maaltijd mag doen (dus op momenten dat de privacy er niet door gestoord wordt), en die met beperkte glycemie zelfcontrole toekomt. Bij patiënten die dit niet meteen zelf kunnen, kan makkelijk een thuisverpleegkundige ingeschakeld worden. Men kan zich voorstellen dat men een patiënt sneller van een dergelijk eenvoudig schema zal kunnen overtuigen dan van een complexer insulineschema. Dit schema kan gemakkelijk opgestart worden in de eerste lijn. De huisarts moet niet van nul beginnen, maar kan voortbouwen op de bestaande therapie met orale antidiabetica. Het optitreeschema is eenvoudig. Men begint bijv. met 0,1 E basale insuline per kg lichaamsgewicht, en baseert zich bijv. op 3 nuchtere glycemiemetingen per week om de dosis weke-

lijks op te drijven in stappen van 2 tot 4 E (op voorwaarde dat er geen nachtelijke hypoglycemie optreedt) tot men een goede nuchtere waarde bereikt. Men moet er mee rekening houden dat bij patiënten met uitgesproken insulineresistentie soms zeer hoge insulinedosissen nodig zijn.

Men zal met dit schema, waarin geen snelwerkende insuline voor de maaltijden wordt toegediend, doorgaans te hoge postprandiale glycemiewaarden houden. Daarom moet men om een goede HbA_{1c} te bereiken, de nuchtere glycemie voldoende laag instellen, m.a.w. de basale insuline voldoende opdrijven. Om de HbA_{1c} lager dan 7,5%, 58 mmol/mol te krijgen, moet gestreefd worden naar een nuchtere glycemie lager dan 125 mg/dL en voor een HbA_{1c} lager dan 7,0%, 53 mmol/mol naar een nuchtere glycemie lager dan 100 mg/dL (Yki-Järvinen 1999). Bij deze streefwaarden neemt de kans op nachtelijke hypoglycemie vanzelfsprekend significant toe. Het optitreren gebeurt in de praktijk (buiten klinische studies) vaak niet goed uit angst voor nachtelijke hypoglycemie.

Het is evident dat om deze insuline-opstart goed te laten verlopen de patiënt en/of zijn naasten de nodige educatie moeten krijgen. Hierbij zijn uitleg over zelfcontrole van de glycemie, injectietechniek van insuline, bewaring van insuline, herkennen/voorkomen/behandelen van hypoglycemie, en hoe reageren bij ziekte essentieel. De patiënt moet ook begeleid worden bij de dosistitratie en bij het leren inbouwen van de insulinebehandeling in zijn/haar dagelijks leven. Inschakelen van een diabeteseducator verdient aanbeveling. Het zorgtraject diabetes biedt daartoe een goede mogelijkheid.

2.2.2.2.3. Welke trage insuline?

Meestal gebruikt men bij dit basaal insulineschema NPH insuline bij bedtijd. Het tijdstip van toediening hangt evident af van het glycemieprofiel van de patiënt (sommige patiënten hebben eerder een injectie in de voormiddag nodig). NPH insuline heeft geen vlak werkingsprofiel, mengt moeilijk en geeft zelfs bij goed mengen een grote variatie in opnamesnelheid (Jehle 1999). De insuline moet zorgvuldig gemengd worden door de spuit of pen minstens 10 keer te kantelen (bij het NPH preparaat Insuman basal[®] werden kogeltjes in de cartouche voorzien om het mengen te bevorderen). Gezien de variabele opname wordt NPH insuline nagenoeg niet meer gebruikt bij type 1-diabetespatiënten, die geen endogene insulinesecretie meer hebben. Bij patiënten met type 2-diabetes kan de endogene insulinesecretie de variatie in de werking van de NPH insuline nog enigszins opvangen.

De trage insuline-analogen glargine en detemir vormen een alternatief (Waugh 2010, Gale 2012). Door hun vlakke werkingsprofiel, het feit dat ze niet hoeven gemengd te worden, en hun voorspelbaardere opname in het bloed geven ze minder nachtelijke hypoglycemie. Er is mogelijk iets minder gewichtstoename met detemir. Glargine biedt als bijkomend voordeel dat het om het even wanneer kan ingespoten worden, wat makkelijker kan zijn voor toediening door een familielid of thuisverpleegkundige. Beide insulines zijn duurder dan NPH. Doorgaans is er bij gebruik van detemir een iets hogere dosering nodig. Er is enige ongerustheid geweest over een hoger risico op kanker bij gebruik van glargine. Glargine heeft een hogere affiniteit voor de IGF-1 receptor dan humane insuline, wat ongunstig zou kunnen zijn voor het risico op kanker. Glargine is echter een prodrug en komt zelf nauwelijks in de circulatie. De circulerende werkzame metaboliëten hebben veel lagere affiniteit voor de IGF-1 receptor dan glargine, zelfs lager dan humane insuline (Gale 2012). De recente Origin trial waarbij meer dan 6.000 patiënten gedurende 6 jaar behandeld werden met glargine is geruststellend (ORIGIN Trial Investigators 2012).

2.2.2.2.4. Hoe voortbouwen?

Wanneer met dit eenvoudige schema van één injectie in combinatie met orale bloedglucose verlagende middelen de HbA_{1c} onvoldoende onder controle komt, moet naar een complexer insulineschema worden overgeschakeld, waarbij ook prandiale insuline aan de behandeling moet toegevoegd worden. Dit kan men door hetzij over te schakelen naar bifasische menginsulines, hetzij naar een basaal-bolussysteem. Een basaal-bolussysteem biedt meer flexibiliteit en laat makkelijker toe om

bij zeer insulineresistente patiënten hoge dosissen te geven. Bifasische menginsulines geven minder flexibiliteit, maar laten toe om het aantal injecties te beperken. Individualisering is hier erg belangrijk, rekening houdend met de mogelijkheden en wensen van de patiënt.

2.2.2.2.5. Wat met de orale antidiabetica?

In het schema met basale insuline is het de bedoeling om metformine en insuline secretagoog door te geven om de glycemie overdag onder controle te houden. Doorgeven van metformine geeft ook minder gewichtstoename (Hemmingsen 2012). Zodra een prandiale insuline wordt opgestart is het logisch om de secretagoog te stoppen. TZDs worden best gestopt bij opstarten van insuline om vochtretentie en excessieve gewichtstoename te voorkomen. Bij zeldzame patiënten met extreme insulineresistentie kunnen TZD's wel zinvol zijn om de grote insulinebehoeften te verminderen en de glycemie onder controle te krijgen (deze indicatie wordt niet terugbetaald in België) (Strowig 2005). Preliminare gegevens suggereren dat combinatie van insuline met de nieuwe op incretine gebaseerde behandelingen in sommige gevallen nuttig zou kunnen zijn (Vilsboll 2010). De kosten van dergelijke combinatieregimes zullen echter zorgvuldig overwogen moeten worden.

2.2.2.3. Wat besluit de jury?

Er bestaan verschillende indicaties voor het toevoegen van insuline: ernstige nierinsufficiëntie, onvoldoende glykemiecontrole met enkel orale antidiabetica (zeker indien $HbA_{1c} \geq 9\%$, 75 mmol/mol), de meer flexibele dosering (optitreren) en een flexibel toedieningsschema (bijv. actieve populatie, reizigers, sporters,...).

De overstap naar insuline is ook afhankelijk van (de bereidheid van) de patiënt.

Insuline kan als bijkomende therapie toegevoegd worden aan metformine, ofwel deel uitmaken van een tritherapie na metformine + sulfamide, al zijn er op vandaag ook andere alternatieven beschikbaar. (GRADE A, Sterke aanbeveling)

Bij opstarten van insuline wordt gestart met een traagwerkende insuline, met intermediaire (insuline NPH) of lange werkingsduur (insuline glargine). Er bestaat geen verschil in effectiviteit tussen deze alternatieven. Over insuline detemir zijn geen effectiviteitsgegevens beschikbaar. (GRADE A, Sterke aanbeveling)

De afweging tussen insuline NPH en insuline glargine berust op farmacologische eigenschappen, de kostprijs en patiëntgebonden factoren.

Insuline NPH heeft geen vlak werkingsprofiel, is moeilijk mengbaar en heeft een wisselende resorptie. Insuline glargine heeft een vlakker werkingsprofiel, moet niet gemengd worden, geeft minder nachtelijke hypoglykemie, maar is duurder dan insuline NPH. Er bestaat eveneens ongerustheid over een niet bewezen hoger risico op kanker bij gebruik van insuline glargine. De recente Origin trial waarbij meer dan 6.000 patiënten gedurende 6 jaar behandeld werden met glargine is geruststellend.

Het opstartschema wordt eenvoudig gehouden: beginnen met 1 injectie basale insuline, toegevoegd aan de orale antidiabetica. De gebruikelijke opstartdosering is 0,1 E basale insuline/kg lichaamsgewicht. Deze injectie gebeurt meestal 's avonds, teneinde de nuchtere ochtendglykemie voldoende laag te houden. (GRADE C, Sterke aanbeveling)

3. Behandeling van prediabetes

3.1. Wanneer kan men spreken over prediabetes en wat zijn de gevolgen op lange termijn met name op gebied van progressie naar diabetes en op gebied van cardiovasculaire morbiditeit?

3.1.1. Definitie van prediabetes

Er is geen uniforme definitie van prediabetes. De verschillende aangehaalde studies gaan uit van een eigen definitie.

3.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen ?

3.1.1.1.1. American Diabetes Association 2012

(Grade E = Deskundigenconsensus of klinische ervaring)

OGTT 2 uur na 75 g	140mg/dL tot 199 mg/dL
FG	100-125mg/dL
HbA _{1c}	5,7 (39 mmol/mol) tot 6,4% (46 mmol/mol)

3.1.1.1.2. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (OSTEBA) 2008

(Graad niet vermeld)

OGTT 2 uur na 75 g	140-200 mg/dL
FG	110-125 mg/dL (WHO en IDF)
HbA _{1c}	Niet overwogen

3.1.1.1.3. NICE = The National Collaborating Centre for Chronic Conditions 2012

(Graad niet vermeld)

Prediabetes wijst op verhoogde (maar niet binnen het diabetische bereik) bloedsuikerspiegels (ook gekend als niet-diabetische hyperglykemie, verstoorde glucoseregeling).

In de richtlijn wordt de term prediabetes niet gebruikt.

Na een risicoanalyse met behulp van een gevalideerd instrument voor risicoanalyse en, indien geïndiceerd, een bloedonderzoek, worden patiënten onderverdeeld in 3 groepen: matig risico, hoog risico en mogelijk type 2-diabetes.

Matig risico	FG < 99 mg/dL of HbA _{1c} < 6 %, 42 mmol/mol
Hoog risico	FG 99 – 125 mg/dL of HbA _{1c} 6 – 6,4 %, 42 – 46 mmol/mol
Mogelijk type 2-diabetes	FG ≥126 mg/dL of HbA _{1c} ≥6,5%, 48 mmol/mol

3.1.1.2. Synthese van de literatuurgroep

Bloedwaarden bij prediabetische toestand:

FG	ADA 2012	100 – 125 mg/dL
	WHO / IDF / OSTEBA	110 – 125 mg/dL
OGTT (2 u < 75 g)		144 – 199 mg/dL
HbA _{1c}		5,7 – 6,4 %, 39 – 46 mmol/mol

3.1.1.3. Wat zegt de deskundige?

Vooraleer het probleem aan te kaarten van hoe men prediabetes kan diagnosticeren, moeten we even nadenken over de ietwat filosofische vraag of diagnose hier wel de juiste term is (Shaw 2011). De term diagnose wordt over het algemeen voorbehouden voor de categorisatie of identificatie van personen met een goed waarneembare ziekte. Prediabetes wordt echter beschouwd als een risico-toestand en niet als een ziekte en daarom is de term diagnose enigzins misplaatst. Voor het diagnosticeren van een ziekte zijn vaak onderzoeken nodig om de diagnose te bevestigen, maar deze aanbeveling wordt niet gedaan bij het bepalen van risico.

Type 2-diabetes wordt voorafgegaan door een langdurig asymptomatisch stadium, prediabetes genoemd, dat gekenmerkt wordt door milde hyperglykemie, insulineresistentie en vroegtijdige vermindering van het afscheidingsvermogen voor insuline (Tabak 2012, Aroda 2008, Buyschaert 2011). De meest voorkomende definitie van prediabetes verwijst naar een verstoorde glucosetolerantie (IGT) en een verstoorde nuchtere glucose (IFG).

Er zijn voor- en nadelen verbonden met het gebruik van een afkappunt voor IFG van 100 mg/dL versus 110 mg/dL.

Definitie IFG: 100 of 110 mg/dL

Het originele afkappunt (110 mg/dL) vloeit voort uit de Paris Prospective Study waarin een groep mensen geselecteerd werd die zich net onder de nuchtere diabetesdrempel bevonden toen het niveau nog 140 mg/dL was (in tegenstelling tot 126 mg/dL op dit moment) om te bepalen of verhoogde FG vergelijkbaar was met IGT bij het voorspellen van diabetes.

Pro 100 mg/dL:

- toegenomen risico van diabetes: beste gevoeligheid & specificiteit bij het voorspellen van diabetes werd geëvalueerd
- risico van retinopathie (J-vorm)
- niet afhankelijk van macrovasculair risico (continu)

Contra 100 mg/dL:

–5x stijging van prevalentie van IFG

Voor- en nadelen van verschillende labotesten:

De voor- en nadelen van screening voor diabetes worden samengevat in Tabel 16 (Sacks 2011). Het gebruik van HbA_{1c} lijkt aantrekkelijk en de deskundige zou het gebruik ervan aanraden als screeningsmodeliteit in hoogrisicogroepen als alternatief voor FG. Het uitvoeren van een OGTT is onpraktisch in de huidige dagelijkse praktijk van een huisarts.

Tabel 16. Voor- en nadelen van Screeningstesten voor diabetes

Testmethode	Voordelen	Nadelen
Nuchtere plasmagluucose (FG)	Uitgebreide ervaring, ruime beschikbaarheid, lage kostprijs	Nuchtere toestand vereist, weerspiegelt glykemie slechts op het ogenblik van monstername, aanzienlijke biologische veranderlijkheid, mogelijke invloed van acute ziekte, monster instabiel in flacon, gebrek aan wereldwijde standaardisatie
Orale glucosetolerantietest (OGTT)	Meest gevoelige test, vroegste marker van glucose-ontregeling	Nuchtere toestand vereist, aanzienlijke biologische veranderbaarheid, slecht reproduceerbaar van dag tot dag, gebrek associatie resultaten met complicatie in loop van tijd, monster instabiel in flacon, meer tijd nodig, ongemak, hogere kosten, gebrek aan wereldwijde standaardisatie van plasmaglucosemetingen
Hemoglobineglycaat (HbA _{1c})	Nuchter zijn niet vereist, lage biologische variabiliteit, marker van langetermijn glykemie, stabiel tijdens acute ziekte, stabiliteit monster in flacon, wereldwijde standaardisatie, nauwe associatie van resultaten met complicaties	Niet betrouwbaar bij patiënten met hemoglobinepathieën (bijv. sikkelcelziekte en thalassemie, gewoonlijk met verlaagde niveaus), niet betrouwbaar bij sommige anemieën met een hoge turnover van rode bloedcellen (bijv. hemolytische anemie, gewoonlijk met verlaagde niveaus) of lage turnover van rode bloedcellen (bijv. ijzertekort, gewoonlijk met verhoogde niveaus), niet betrouwbaar na recente transfusie (in de vorige 2 tot 3 maanden), valse lage resultaten bij gevorderde (stadium 4 of 5) nierziekte, rasgeboden en ethnische verschillen (bijv. lichtjes hoger bij het zwarte ras), mogelijkheid van glycation gap (verschillende glycatie in respons op dezelfde omgevingsblootstelling aan glucose tussen personen), hogere kosten, geen wereldwijde beschikbaarheid

3.1.1.4. Wat besluit de jury?

Men kan spreken van prediabetes als er sprake is van een IFG, IGT of gestegen HbA_{1c} in die mate dat er een verhoogd risico bestaat op ontwikkeling van diabetes, en een cardiovasculair risico dat hoger ligt dan bij personen die geen verhoogde waarden vertonen.

De diagnose prediabetes is niet absoluut. Verschillende waarden worden voorgesteld voor de ondergrens van prediabetes (zie tabel). Al naargelang men de diagnose stelt aan de hand van IFG, IGT of gestegen HbA_{1c} wordt een overlappende maar niet identieke groep patiënten als prediabetes beschouwd. Volgende grenswaarden worden voorgesteld:

Nuchtere Glucose (FG)	ADA 2012	100 – 125 mg/dL
	WHO / IDF / OSTEBA	110 – 125 mg/dL
OGTT (2 u < 75 g)		144 – 199 mg/dL
HbA _{1c}		5,7 – 6,4 %, 39 – 46 mmol/mol

Het is evident dat binnen het aangegeven interval, het risico stijgt naarmate men dichterbij de diabetesische waarden komt.

Het is eveneens duidelijk dat een verlagen van de ondergrens de sensitiviteit verhoogt en een extra aantal personen met de diagnose prediabetes oplevert. Dit is ook de reden waarom de WHO houdt aan de vroegere ondergrens van 110 mg/dL: deze verlagen tot 100 mg/dL doet het aantal prediabeten met een factor 2 tot 3 toenemen. (Borch-Johnsen 2004)

De voor en nadelen van de verschillende methodes om prediabetes vast te stellen worden in volgende tabel weergegeven.

Tabel 16. Voor- en nadelen van Screeningstesten voor diabetes

Testmethode	Voordelen	Nadelen
Nuchtere plasmagluco- (FG)	Uitgebreide ervaring, ruime beschikbaarheid, lage kostprijs	Nuchtere toestand vereist, weerspiegelt glykemie slechts op het ogenblik van monstername, aanzienlijke biologische veranderlijkheid, mogelijke invloed van acute ziekte, monster instabiel in flacon, gebrek aan wereldwijde standaardisatie
Orale glucosetolerantietest (OGTT)	Meest gevoelige test, vroegste marker van glucose-ontregeling	Nuchtere toestand vereist, aanzienlijke biologische veranderbaarheid, slecht reproduceerbaar van dag tot dag, gebrek associatie resultaten met complicatie in loop van tijd, monster instabiel in flacon, meer tijd nodig, ongemak, hogere kosten, gebrek aan wereldwijde standaardisatie van plasmagluco- semetingen
Hemoglobineglycaat (HbA _{1c})	Nuchter zijn niet vereist, lage biologische variabiliteit, marker van langetermijn glykemie, stabiel tijdens acute ziekte, stabiliteit monster in flacon, wereldwijde standaardisatie, nauwe associatie van resultaten met complicaties	Niet betrouwbaar bij patiënten met hemoglobinepathieën (bijv. sikkelcelziekte en thalassemie, gewoonlijk met verlaagde niveaus), niet betrouwbaar bij sommige anemieën met een hoge turnover van rode bloedcellen (bijv. hemolytische anemie, gewoonlijk met verlaagde niveaus) of lage turnover van rode bloedcellen (bijv. ijzertekort, gewoonlijk met verhoogde niveaus), niet betrouwbaar na recente transfusie (in de vorige 2 tot 3 maanden), valse lage resultaten bij gevorderde (stadium 4 of 5) nierziekte, rasgeboden en ethnische verschillen (bijv. lichtjes hoger bij het zwarte ras), mogelijkheid van glycation gap (verschillende glycatie in respons op dezelfde omgevingsblootstelling aan glucose tussen personen), hogere kosten, geen wereldwijde beschikbaarheid

3.1.2. Gevolgen van prediabetes op lange termijn op gebied van evolutie naar diabetes en cardiovasculaire morbiditeit

3.1.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

De literatuurgroep waarschuwt in de inleiding over prediabetes :

De vraag die we ons moeten stellen is: wat kunnen we doen om het (verhoogde) cardiovasculaire risico bij deze patiënten te verminderen?

Geen enkele studie bekijkt harde eindpunten als primaire uitkomstmaat. Enkel de Origin studie includeerde een kleine subpopulatie patiënten met prediabetes, maar voor deze subpopulatie kunnen geen conclusies getrokken worden voor harde uitkomsten.

3.1.2.1.1. Op gebied van evolutie naar type 2-diabetes

De studies in populaties met prediabetes waren ontworpen om de preventie van type 2-diabetes of het vertragen van de ontwikkeling van type 2-diabetes te meten als primair eindpunt. De vraag is echter: wordt de diabetes echt vermeden (disease-modifying) of is de diabetes niet 'zichtbaar' door het gebruik van de antidiabetica?

De definitie van diabetes is een conventie. Deze definitie is veranderd doorheen de jaren. Wanneer de wetenschappelijke gemeenschap accepteert dat diabetes enkel door puur 'glykemische' criteria wordt gedefinieerd, is een eindpunt dat deze strikte definitie 'vermijden van type 2-diabetes' handelt, in se correct. Het betreft echter geen klinisch event.

Er worden geen studies vermeld die specifiek de gevolgen op lange termijn van prediabetes wat evolutie naar diabetes beschrijven.

De controlegroepen in de studies over interventies bij prediabetes kunnen een idee geven van het risico van onbehandelde prediabetes voor evolutie naar type 2-diabetes.

3.1.2.1.2. Op gebied van cardiovasculair risico

Er worden geen studies vermeld die specifiek de gevolgen op lange termijn van prediabetes voor cardiovasculair morbiditeit beschrijven.

De controlegroepen in de studies over interventies bij prediabetes kunnen een idee geven van het (verhoogd) risico van onbehandelde prediabetes op cardiovasculair gebied. Cijfers worden enkel vermeld in de Pioglitazon 30-45 mg/dag versus placebo studie (Ramachandran 2009, DeFronzo 2011a) voor 2 zeer specifieke patiëntengroepen met cardiovasculaire ziekten.

STUDIE	Evolutie naar diabetes in controlegroep	Cardiovasculair event
Diabetes Prevention Program Research Group 2002/2009	28,9% na 3 jaar	
Ramachandran 2009 (Pioglitazon 30-45 mg/dag versus placebo)	31,6% (2,6 jaar gemiddeld)	Pioglitazon : 1 % Placebo : 0,5 % Geen statistische test
DeFronzo 2011a (Pioglitazon 30-45 mg/dag versus placebo)	7,6% per jaar	Pioglitazon 8,6 % Placebo 7,7 % P = 0,8

3.1.2.2. Wat zegt de deskundige?

3.1.2.2.1. Risico van evolutie naar type 2-diabetes

3.1.2.2.1.1. Op basis van IFG of IGT

Prediabetes en risico op ontwikkeling van DM

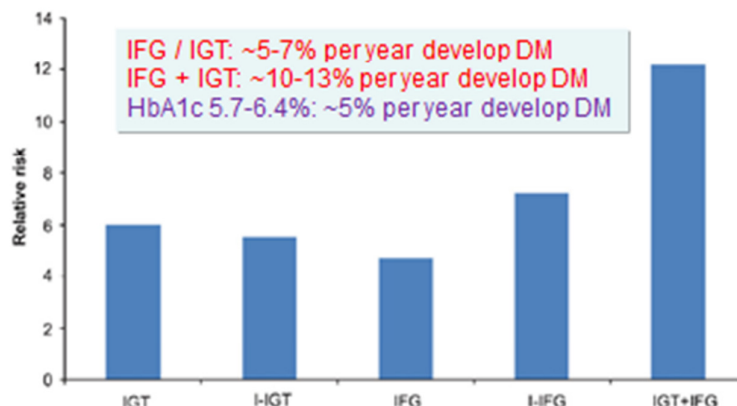


Fig. 1. Relative risk of developing diabetes in different categories of prediabetes. Reference group is those with normal glucose tolerance (defined in each study). I-IGT, isolated IGT; I-IFG, isolated IFG; IGT + IFG, combined IFG and IGT. (Data from Santaguida PL, Ballion C, Hunt D, et al. Diagnosis, prognosis, and treatment of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. Evid Rep Technol Assess (Summ) 2005;128:1-11.)

Shaw J, Mec Clin N Am 2011

Het is belangrijk om er rekening mee te houden dat er een beperkte overlapping is tussen de IGT en IFG categorie, waarbij slechts ongeveer 25% tot 50% van de personen bij wie één van deze condities werd vastgesteld ook de andere conditie had.

3.1.2.2.1.2. Op basis van HbA_{1c}

Personen met een HbA_{1c} tussen 5,7 en 6,4% (39 en 46 mmol/mol) hebben een op jaarbasis berekende incidentie van diabetes van ongeveer 5% per jaar (International Expert Committee 2009, Droumaguet 2006). Logischerwijs neemt het risico verder toe wanneer een geglyceerd hemoglobineniveau van 6,5% bereikt wordt, met een relatief risico van meer dan een factor 10 (en een op jaarbasis berekende incidentie van 5 tot 10% per jaar) (Zhang 2010). Het risico van diabetes op om het even welk geglyceerd hemoglobineniveau neemt toe met de aanwezigheid van andere risicofactoren (bijvoorbeeld obesitas en een familiale geschiedenis van diabetes).

Selvin 2010		
HbA _{1c} -niveau	Cumulatieve incidentie over 15 jaar van gediagnosticeerde diabetes	Hazard ratio van nieuw gediagnosticeerde diabetes en cardiovasculaire uitkomsten (coronair hartlijden en beroerte)
< 5% (31 mmol/mol)	6 %	0,53
5 tot < 5,5% (31- < 37 mmol/mol)	12%	1,00 (referentie)
5,5 tot < 6% (37- < 42 mmol/mol)	21%	1,86

6 tot < 6,5% (37- < 48 mmol/mol)	44%	4,48
> of gelijk 6,5% (> of gelijk 48 mmol/mol)	79%	16,47

3.1.2.2.2. Risico van microvasculaire complicaties

In de voorbije decennia zijn de glucosedrempels voor de diagnose van diabetes herzien en de basis voor de selectie van een afkappunt voor diabetes is het niveau van de suikerspiegel waarop de typische diabetische microvasculaire complicaties beginnen op te treden. Desondanks werd ook erkend dat glucoseniveaus op een continuüm bestaan en dat diabetische retinopathie, nefropatie en neuropathie voorkomen bij lagere niveaus bij personen met prediabetes of zelfs normoglycemie. Ook al zijn deze microvasculaire veranderingen mild, toch zijn ze in bepaalde gevallen klinisch significant en kunnen ze inzicht verschaffen in de mechanismen en het natuurlijk beloop van diabetische vasculopathie. In het algemeen worden de microvasculaire complicaties die worden aangetroffen bij prediabetes uitsluitend toegewezen aan hyperglykemie. Recent onderzoek ondersteunt echter de mogelijk pathogene rol van andere factoren, waaronder obesitas, dyslipidemie en hypertensie (Milman 2011)

3.1.2.2.2.1. Retinopathie

Er werd beschreven dat de prevalentie van typische vroegtijdige diabetische retinopathie in populaties met prediabetes 8% kan bereiken, met hogere ratio's bij ernstigere hyperglykemie (combinatie van IFG en IGT) (Wong 2005, Diabetes Prevention Program Research Group 2007, Rajala 1998, Gabir 2000). In het Diabetes Prevention Program (DPP) werden bij 7,9% van de deelnemers met IGT bevindingen vastgesteld die consistent waren met diabetische retinopathie, en bij 12,6% van de diabetespatiënten was er evidentie van diabetische retinopathie vroeg in de overgang naar diabetes (Diabetes Prevention Program Research Group 2007).

De klinische significantie van retinopathie bij prediabetes is echter onzeker omdat dit in de meeste studies wordt beschreven als heel mild, meestal één enkel micro-aneurysma of bloeding die tijdens de follow-up kan verminderen (Cugati 2006). Studies over retinopathie bij prediabetische patiënten worden vertekend door de associatie van retinopathie met hypertensie en obesitas (Van Leiden 2003, Wong 2004a). Hypertensieve retinopathie heeft vele overlappende kenmerken met diabetische retinopathie, wat het onderscheid soms moeilijk maakt (Wong 2004b). Er bestaat weinig evidentie of andere niet-glykemische factoren (bijvoorbeeld dyslipidemie) al dan niet een belangrijke bijdrage leveren aan retinopathie in prediabetes.

3.1.2.2.2.2. Nefropathie

Een verstoorde glucoseregeling wordt geassocieerd met albuminuria en nierdysfunctie. De National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)-gegevens van 1999 tot 2006 onthulden dat de prevalentie van microalbuminurie en macroalbuminurie toeneemt naarmate de glykemie verslechtert – d.w.z. van normoglykemie (6% prevalentie van microalbuminurie en 0,6% prevalentie van macroalbuminurie), tot IFG (10% and 1,1%), niet-gediagnosticeerde diabetes (29% en 3,3%), of gediagnosticeerde diabetes (29% en 7,7%) (Platinga 2010). Er lijkt een drempel-effect op te treden voor dit fenomeen, met een verdubbeling in albuminurie (tot 20%) op een HbA_{1c}-niveau van 6,1%, 43 mmol/mol (Tapp 2006). Patiënten met microalbuminurie met IGT of IFG hebben aanzienlijk hogere eGFR in vergelijking met die met normale glucosetolerantie, wat erop lijkt te wijzen dat de hyperfiltratie die geassocieerd wordt met vroegtijdige diabetische nefropathie ook al in de prediabetische toestand bestaat (Jia 2009). Albuminurie is ook een voorspellende factor voor cardiovasculaire ziekte (CVZ)-voorvallen en mortaliteit, zelfs al is er geen progressie naar klinische nefropathie (Gerstein 2001, Hemmelgarn 2010).

Andere gegevens voor verhoogde albuminurie en glomerulaire filtratie ratio ondersteunen ook de theorie dat sommige nefropathische veranderingen al aanwezig zouden kunnen zijn in het prediabetische stadium vóór het optreden van diabetes (Gabir 2000, Melsom 2011). Longitudinale studies lijken er op te wijzen dat prediabetes een risicofactor is voor chronische nierziekte, maar of dit mogelijk verband toe te schrijven is aan de effecten van prediabetes zelf, een toegenomen incidentie van diabetes of algemene oorzaken die zowel hyperglykemie als nierpathologie bevorderen, is nog onduidelijk (Fox 2005). Niet-glykemische risicofactoren kunnen nierziekte bij prediabetische individuen in de hand werken. Studies bij verscheidene etnische populaties documenteerden onafhankelijke associaties van albuminurie met obesitas, hypertensie en dyslipidemie (Atkins 2004, Wahba 2007).

3.1.2.2.3. Neuropathie

	Prediabetes IGT	Prediabetes IFG	Normale glucosetolerantie
Perifere en autonome neuropathieën	13%	11,3%	7,4%

Perifere en autonome neuropathie werd samen met prediabetes aangetroffen, met een prevalentie die hoger lijkt te zijn bij prediabetes (respectievelijk 13% en 11,3% bij IGT en IFG), in vergelijking met normale glucosetolerantie-patiënten in dezelfde leeftijdsgroep (7,4%) (Ziegler 2008). De precieze prevalentie is echter moeilijk te ramen, ten dele omdat de symptomen of de onderzoeksbevindingen van door diabetes veroorzaakte neuropathieën niet verschillen van die van neuropathieën die door andere oorzaken ontstaan.

Bij prediabetes optredende neuropathie treft over het algemeen kleine niet-gemyelineerde of licht gemyelineerde axonen die pijn en autonome signalen doorgeven (Singleton 2007). De meest voorkomende symptomen van perifere neuropathie die door prediabetische patiënten worden gemeld, zijn van zintuiglijke aard en verschillen niet van de klachten bij typische diabetische neuropathie (Singleton 2001). De met IGT geassocieerde neuropathie is echter minder ernstig dan de neuropathie die bij diabetes wordt aangetroffen, gedocumenteerd door de densiteit van de huidzenuwvezels, zenuwamplitude en zenuwvelociteit (Sumner 2003). Manifestaties van autonome neuropathie werden ook aangetroffen samen met prediabetes, meestal toegeschreven aan dysautonomie van de vagale zenuw (Panzer 2002, Putz 2009). Patiënten van middelbare leeftijd met IFG vertonen een vermindering in hartslagrecuperatie na inspanningstesten, een marker van verminderde parasymphatische activiteit in vergelijking met de normale glucosetolerantie-controlegroep in dezelfde leeftijd. Bovendien droeg een abnormale hartslagrecuperatie bij aan IFG voor het voorspellen van de mortaliteit in deze studie (Panzer 2002). Andere manifestaties van autonome disfunctie opgemerkt in IGT omvatten een verminderde variatie in hartslag en verstoorde houdingsgebonden veranderingen in bloeddruk en hartslag (Putz 2009). Buikomtrek, dyslipidemie, verhoogde bloeddruk en leeftijd bleken risicofactoren te zijn voor polyneuropathie bij prediabetische patiënten (Ziegler 2008, Vincent 2009, Barr 2006).

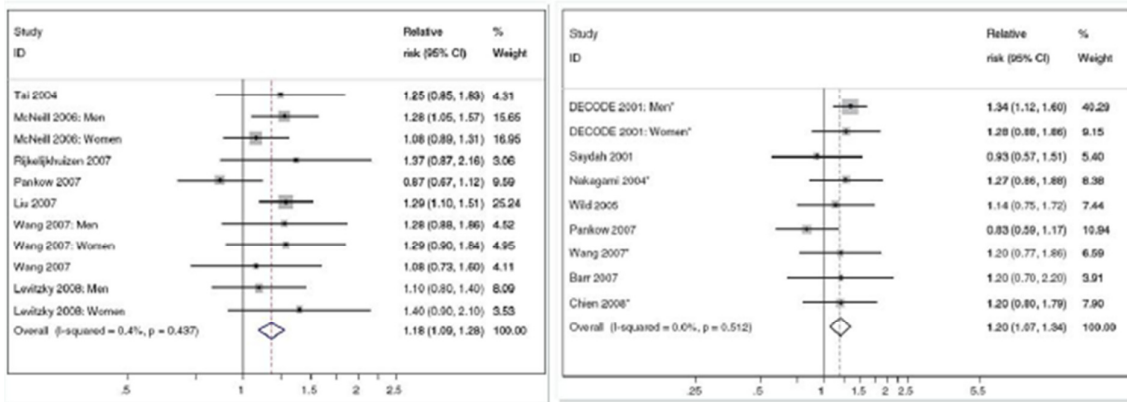
3.1.2.2.3. Risico van macrovasculaire complicaties

De gegevens die prediabetes koppelen aan CVZ (cardiovasculaire ziekten) werden herzien door Ford et al. (Ford 2010). In totaal werden 27 longitudinale studies opgenomen die rapporteerden over IFG gedefinieerd met een ondergrens van 100 mg/dL (IFG 100) of 110 mg/dL (IFG 110) en over IGT.

Macrovasculaire complicaties

IFG 100 vs CaVa disease

IGT vs CaVa disease



Ford et al. JACC 2010

Gegevens van 175.000 deelnemers in 18 publicaties waren beschikbaar voor IFG 110. Verhoogde risico's voor CVZ werden gerapporteerd in 15 van de 18 publicaties, maar slechts in 7 van deze 15 publicaties waren ze statistisch significant. Rekening houdend met alle 18 publicaties, bedroeg het totale verhoogde risico van de ontwikkeling van CVZ bij mensen met IFG 110 20% (relatief risico 1,20; 95% BI 1,12–1,28). Niet geheel onverwacht was het relatieve risico dat werd gerapporteerd in studies die aangepast waren voor andere CVZ-risicofactoren veel lager dan in studies die niet aangepast waren voor deze risicofactoren.

Er waren 8 publicaties die informatie gaven over IFG 100 bij 53.000 deelnemers en allen waren aangepast voor andere CVZ-risicofactoren. Bij de 8 publicaties, waren er 7 die een verhoogd risico van CVZ meldden bij personen met IFG 100, hoewel slechts in 2 individuele publicaties de resultaten statistisch significant waren. In totaal werd een statistisch significant risico van 18% aangetroffen (relatief risico 1,18; 95% BI 1,09–1,28).

De gegevens van 54.000 deelnemers over het verband tussen IGT en CVZ werden gerapporteerd in 8 publicaties. Van de 8 publicaties meldden er 6 een toegenomen risico geassocieerd met IGT, maar slechts één publicatie meldde statistisch significante resultaten. In totaal werd een statistisch significant verhoogd risico van 20% gevonden (relatief risico 1,20; 95% BI 1,07–1,34), waarbij de risico's niet verschillend waren in de 6 publicatie die aangepast waren voor andere CVZ-risicofactoren, dan in de 2 publicaties die dit niet deden.

Vier publicaties gebruikten op een juiste manier zowel de FG als de glucosespiegel na 2 uur in de glucosebelastingstest om IGT te bepalen. Deze 4 publicaties hadden de laagste CVZ-risico's, en samen toonden ze geen verband aan tussen IGT en CVZ (relatief risico 0,97; 95% BI 0,79–1,21). Enkel die publicaties die IGT definiëerden met enkel de glucosespiegel na 2 uur, rapporteerden significant verhoogde risico's van CVZ, wat erop lijkt te wijzen dat bepaalde van de met IGT geassocieerde risico's in feite te wijten zouden kunnen zijn aan diabetes in de nuchtere status.

In het algemeen lijkt het er op dat IFG en IGT een gelijkaardig en een eerder bescheiden geassocieerd verhoogd risico van CVZ hebben (Ford 2010, Levitan 2005).

3.1.2.3. Wat besluit de jury?

3.1.2.3.1. Wat zijn de gevolgen van prediabetes op lange termijn: op gebied van evolutie naar diabetes?

Mensen met een IFG, IGT of een verhoogd HbA_{1c} hebben een kans van ongeveer 5% per jaar om diabetes te ontwikkelen. Deze kans is 10-15% wanneer FG en GT samen zijn verstoord. Bij een HbA_{1c} van 5,5 tot < 6% (37 tot < 42 mmol/mol), wordt de kans 20% op 15 jaar, bij 6 tot < 6,5% (42 tot < 48 mmol/mol) : 44%.

Prediabetes en risico op ontwikkeling van DM

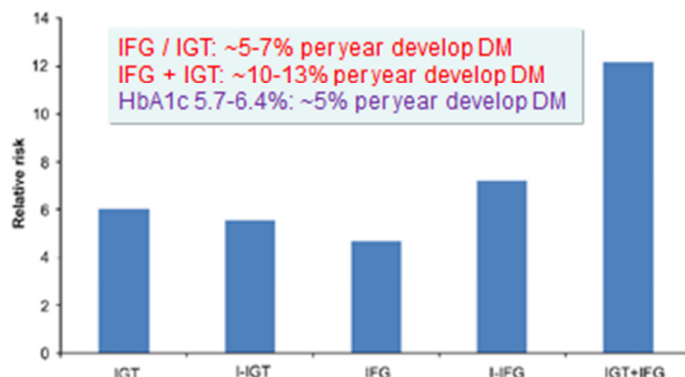


Fig. 1. Relative risk of developing diabetes in different categories of prediabetes. Reference group is those with normal glucose tolerance (defined in each study). I-IGT, isolated IGT; I-IFG, isolated IFG; IGT + IFG, combined IFG and IGT. (Data from Santaguida PL, Ballion C, Hunt D, et al. Diagnosis, prognosis, and treatment of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. Evid Rep Technol Assess (Summ) 2005;128:1-11.)

Shaw J, Med Clin N Am 2011

3.1.2.3.2. Wat zijn de gevolgen van prediabetes op lange termijn: op gebied van cardiovasculaire complicaties?

Prediabetes heeft nadelige gevolgen zowel op micro-als op macrovasculair gebied.

3.1.2.3.2.1. Microvasculair

Ook bij niet-diabetische waarden kunnen al afwijkingen voorkomen. Meestal zijn deze afwijkingen mild, soms ook klinisch relevant. Andere factoren als overgewicht, dyslipidemia en hypertensie spelen mee.

Retinopathie

Ongeveer 8% van prediabeten vertonen een beginnende diabetische retinopathie. Het klinisch belang hiervan is niet volledig duidelijk omdat deze gewoonlijk zeer mild is, maar wel toeneemt met stijgende glucosewaarden. Een extra moeilijkheid bij het inschatten van het belang hiervan is het feit dat hypertensie vaak een vergelijkbare afwijking kan geven.

Nefropathie

Gestoorde glucose regulatie is geassocieerd met albuminurie en nierfalen. De prevalence van microalbuminuria en macroalbuminuria stijgt bij stijgende glycemieën.

Niet-diabetesgerelateerde risicofactoren kunnen bijdragen tot nierziekte in prediabeten. Er is een onafhankelijke associatie tussen albuminurie en obesitas, hypertensie en dyslipidemie.

Neuropathie

Periphere en autonome neuropathie is geassocieerd met prediabetes. Het is moeilijk om een juiste prevalentie te geven. De tekens van neuropathie zijn milder dan bij diabetes, maar van dezelfde aard. Buikontrek, lipidenstoornissen, hypertensie en leeftijd zijn risicofactoren voor neuropathie bij prediabetes.

3.1.2.3.2.2. Macrovasculair

In de meeste maar niet alle studies was er een verhoogd cardiovasculair risico bij prediabetes, minder uitgesproken wanneer andere cardiovasculaire risicofactoren werden uitgesloten. De verhoging van het risico was vaak niet significant. Globaal lijkt men te kunnen besluiten dat er een licht verhoogd cardiovasculair risico bestaat, dat ongeveer in gelijke mate verhoogd is voor cardiale als cerebrovasculaire pathologie.

3.2. Welke antidiabetica kunnen gebruikt worden bij prediabetes om de progressie naar overte diabetes af te remmen en de cardiovasculaire prognose van prediabetes te verbeteren?

3.2.1. Wat zeggen de richtlijnen?

3.2.1.1. American Diabetes Association 2012

IGT 140mg/dL tot 199 mg/dL 2 uur na 75 g	Effectief lopend ondersteuningsprogramma <ul style="list-style-type: none">gewichtsverlies van 7% van het lichaamsgewichtlichaamsbeweging verhogen tot minstens 150 minuten per week van matige activiteit zoals wandelen.Metformine Overweeg metformine in het bijzonder (grade A) voor personen met een BMI > 35 kg/m ² , leeftijd < 60 jaar, en vrouwen met eerdere zwangerschapsdiabetes (GDM: gestationaal diabetes mellitus).	Grade A
IFG FG 100-125mg/dL		Grade E
HbA _{1c} 5,7 (39 mmol/mol) tot 6,4% (46 mmol/mol)		Grade E

3.2.1.2. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (OSTEBA) 2008

Gestructureerde interventies (lichaamsbeweging en dieet) verminderen het risico van het ontwikkelen van diabetes [RR 0,51 (BI 95%: 0,44-0,60); NNT 6,4] bij prediabetische patiënten	Grade 1++
Interventies met antidiabetische middelen (metformine en acarbose) verminderen het risico van het ontwikkelen van diabetes [RR 0,70 (BI 95%: 0,62-0,79); NNT 11 (8 tot 15)]	Grade 1++
Een intensieve interventie op het vlak van levenswijze – hypocalorisch dieet, vetarm, lichaamsbeweging (minstens twee uur per week) en een programma van educatieve sessies - is doeltreffender dan metformine bij het voorkomen van diabetes.	Grade 1++
Gestructureerde programma's die lichaamsbeweging en dieet aanmoedigen worden aanbevolen bij patiënten met een gestoorde glucosetolerantie of een gewijzigde basale glykemie.	Grade A
Het gebruik van farmacologische behandelingen bij patiënten met een gestoorde glucosetolerantie of een gewijzigde basale glykemie wordt NIET aanbevolen.	Grade A

3.2.1.3. NICE = The National Collaborating Centre for Chronic Conditions 2012

<p>Matig risico (FG < 99 mg/dL of HbA_{1c} < 6%, 42 mmol/mol)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • bied een korte interventie aan om de risico's van het ontwikkelen van diabetes te bespreken • help het individuele risico te wijzigen • bied aangepaste ondersteuning aan
<p>Hoog risico (FG 99 – 125 mg/dL of HbA_{1c} 6 – 6,4%, 42 – 46 mmol/mol)</p>	<p>Bied een intensief programma aan om de levenswijze te veranderen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • verhoog lichaamsbeweging • zorg voor gewichtsverlies en behoud ervan • verhoog de inname van vezels in de voeding • verminder de inname van vetten (vooral verzadigde vetten) <p>Gebruik klinisch inzicht om te beslissen om al dan niet METFORMINE te geven aan volwassenen</p> <ul style="list-style-type: none"> • bij wie de meting van de bloedsuikerspiegel (nuchtere plasmaglu- cose of HbA_{1c}) aantoont dat ze nog evolueren naar type 2-diabetes, ondanks hun deelname aan een intensief programma voor veran- dering van levenswijze • die niet in staat zijn om deel te nemen aan programma's voor de verandering van levenswijze omwille van een handicap of om medi- sche redenen <p>(De HR (0,64, 95% BI 0,53-0,67) voor orale geneesmiddelen voor diabetes was gebaseerd op twaalf studies: drie studies in meerdere landen: allen ++)</p> <p>Gebruik klinisch inzicht om te beslissen om al dan niet Orlistat te geven aan volwassenen die</p> <ul style="list-style-type: none"> • een BMI van 28,0 kg/m² of meer hebben, bij de wie de bloedsuiker- spiegel (nuchtere plasmaglu- cose of HbA_{1c}) aantoont dat ze nog steeds evolueren naar type 2-diabetes • die niet geen baat vinden bij programma's voor de verandering van levenswijze, of die er niet aan kunnen deelnemen omwille van een handicap of om medische redenen <p>(Voor geneesmiddelen tegen obesitas, was de HR (0,67, 95% BI 0,55-0,81) gebaseerd op twee studies, beide ++)</p>
<p>Mogelijk type 2- diabetes FG ≥126 mg/dL of HbA_{1c} ≥6,5%, 48 mmol/mol</p>	<p>een bloedonderzoeken uitvoeren om de aanwezigheid van type 2-diabetes vast te stellen of te ontkrachten</p>

BESLUIT: Prediabetes verwijst naar verhoogde (maar niet binnen het diabetesbereik) glucosewaarden in het bloed. De geselecteerde richtlijnen gebruiken verschillende diagnosecriteria. De nadruk ligt op interventies op het vlak van levenswijze door middel van dieet en lichaamsbeweging. Twee (2/3) richtlijnen overwegen farmacologische therapie met metformine bij welbepaalde patiënten als optie, één richtlijn raadt metformine niet aan.

3.2.2. Wat zeggen de studies?

3.2.2.1. Metformine versus placebo of leefstijlinterventie

Metformine 500-1700 mg/dag versus controle (Ramachandran 2006 en 2009, Diabetes Prevention Program Research Group 2002 en 2009)

Twee studies vergelijken de toediening van metformine versus intensieve aanpassing van de leefstijl (dieet, fysieke activiteit, educatie) en versus placebo bij personen met gestoorde glucose tolerantie. De studies waren heterogeen: studie 1 onderzocht een dosis van 500 mg bij uitsluitend Indiërs, terwijl studie 2 een dosis van 2 x 850 mg bij blanke Amerikanen bestudeerde. Studie 2 werd na een overgangperiode verlengd met een ongeblindeerde opvolgstudie die gegevens tot 10 jaar verzamelt.

Metformine versus controle/placebo:

Metformine is significant beter in het verhinderen van optreden van diabetes versus placebo. Dit effect lijkt na 10 jaar behandeling aan te houden. Er is mogelijk een lichte daling van het gewicht. (GRADE B)

Metformine versus leefstijlinterventie:

Een intensieve leefstijlinterventie zou effectiever kunnen zijn dan metformine in het verhinderen van optreden van diabetes. Na 3 jaar zien we in 1 grote studie 39% minder diabetes optreden in de leefstijlgroep in vergelijking met de metformine-groep. De andere studie toont evenwel geen significant verschil. (GRADE C)

We wensen op te merken dat in beide studies leefstijlinterventie eveneens significant beter was dan placebo.

Ongewenste effecten werden niet altijd gerapporteerd, en niet statistisch getoetst. Informatie over harde eindpunten (mortaliteit, cardiovasculaire events) wordt slechts beperkt gerapporteerd in de studies en niet statistisch getoetst. We kunnen dus geen uitspraak doen over deze eindpunten. (GRADE C (very low))

3.2.2.2. Pioglitazon versus placebo

Pioglitazon 30-45 mg/dag versus placebo (Ramachandran 2009, DeFronzo 2011a)

Voor de vergelijking van pioglitazon 30-45 mg/dag met placebo bestaan er twee studies van wisselende kwaliteit met een heterogene populatie van personen met gestoorde glucose tolerantie. De ene studie includeert enkel Indiërs met een quasi normale BMI; de andere studie gaat over zwaarlijvige Amerikanen. Bij de Indiërs heeft pioglitazon geen statistisch significant effect op de uitkomst 'progressie naar diabetes' in vergelijking met placebo (adjusted HR= 0,98, 95% BI: 0,67-1,44); bij de Amerikaanse studie blijkt er wel een significant voordeel van pioglitazon te bestaan ten opzichte van placebo (adjusted HR= 0,28, 95% BI: 0,16-0,49). (GRADE C)

Er is onvoldoende informatie om een uitspraak te doen over de impact op harde eindpunten zoals mortaliteit of cardiovasculaire aandoeningen. (GRADE: NA)

Er is een significante gewichtstoename en meer oedeemvorming in de pioglitazon-groep. Behandeling met pioglitazon gaat gepaard met minder toename van leverenzymen in vergelijking met placebo. Voor al deze vergelijkingen is de p-waarde kleiner dan 0,001.

3.2.2.3. GLP-1 agonisten versus placebo of leefstijlinterventie

Er werden geen studies weerhouden.

3.2.2.4. Insuline glargine toegevoegd aan bestaande behandeling versus standaardbehandeling

Insulin Glargine (toegevoegd aan bestaand regime) versus Standaardzorg (ORIGIN trial investigators 2012)

In deze studie worden patiënten met een gedocumenteerde cardiovasculaire pathologie en type 2-diabetes, gestoorde nuchtere glykemie of gestoorde glucose tolerantie gerandomiseerd tussen het toevoegen van insuline glargine aan bestaande therapie en verderzetten van standard care. Na een mediane opvolging van 6,2 jaar ziet men geen significant verschil in een composiet eindpunt van niet-fataal myocardinfarct, niet-fataal CVA en cardiovasculaire mortaliteit (HR=1,02 met 95% BI: 0,94-1,11).

(GRADE B)

In de groep behandeld met insuline glargine ziet men een significant hogere incidentie hypoglykemie dan in de groep met standaard behandeling (1,00/100 persoonsjaren versus 0,31/100 persoonsjaren, $p < 0,001$).

(GRADE B)

In een vooraf bepaalde subgroepanalyse bij de patiënten aanvankelijk zonder diabetes ziet men geen significant verschil in het ontwikkelen van diabetes (OR=0,80 met BI: 0,64-1,00).

(GRADE C)

3.2.3. Wat zegt de deskundige?

3.2.3.1. Resultaten van studies inzake preventie door middel van maatregelen op het vlak van levenswijze en dieet (Schwarz 2012)

De meeste studies voor de preventie van diabetes hebben aangetoond dat de wijzigingen op het vlak van levenswijze en dieet in staat zijn om de ontwikkeling van diabetes bij prediabetische personen met overgewicht te remmen. Het is interessant vast te stellen dat de verkregen resultaten vrij gelijkwaardig zijn of de studies nu werden gerealiseerd in de USA, Europa of Azië.

Een programma voor gewichtsverlies (5-10 kg), lichaamsbeweging (30 minuten/dag), vermindering van de inname van, vooral verzadigde, vetten en een verhoging van de inname van vezels vermindert de incidentie van diabetes met een derde tot de helft. Dit beschermende effect houdt aan zelfs verschillende jaren na de periode van de interventie. Het beschermende effect is onafhankelijk van de aanwezigheid van een genetisch risico of familiale voorgeschiedenis van diabetes.

Meerdere mechanismen dragen ongetwijfeld bij tot dit beschermende effect: gewichtsverlies, lichaamsbeweging, consumptie van nutriënten of specifieke voedingsmiddelen. Een post-hoc analyse lijkt er op te wijzen dat gewichtsverlies waarschijnlijk het dominante beschermende effect is, zelfs al draagt de lichaamsbeweging er zeker toe bij. Het is inderdaad zo dat een gewichtsverlies van 5 à 7% al voldoende is om de ontwikkeling van diabetes te voorkomen. Bij de nutriënten zijn een verminderde inname van verzadigde vetten en een verhoogde inname van vezels eveneens voorspellende beschermende factoren. Een recente studie lijkt erop te wijzen dat mediterrane voeding de incidentie van diabetes met de helft vermindert, zonder enige wijziging op het vlak van gewicht of van het niveau van lichaamsbeweging. Deze gegevens lijken er op te wijzen dat bepaalde nutriënten of voedingsmiddelen diabetes zouden kunnen voorkomen, onafhankelijk van hun effect op het gewicht.

Niet alleen werd het effect van deze maatregelen op het vlak van levenswijze en dieet aangetoond in het kader van gecontroleerde en gerandomiseerde prospectieve studies, maar meerdere studies hebben hun doeltreffendheid bevestigd bij de preventie van diabetes in de dagelijkse praktijk.

Op basis van deze studies kan een redelijke voeding of « voorzichtig dieet » gekenmerkt door een verhoogde toevoer van volle granen, peulvruchten, groenten, fruit, vis, gevogelte en vetarme melkproducten worden aangemoedigd voor de preventie van diabetes. Een mediterrane voeding rijk aan olijfolie vormt een geldig alternatief.

Ondanks deze aanmoedigende studies blijven sommige vragen bestaan. Ook werd nog niet aangetoond dat de preventie van diabetes door deze maatregelen op het vlak van levenswijze en dieet de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit vermindert. Nochtans lijken meerdere argumenten te wijzen op een verbetering van het cardiovasculaire profiel. Een gunstig effect bij de preventie van diabetische retinopathie werd nochtans aangetoond. Bovendien is de preventie van diabetes door middel van maatregelen op het vlak van levenswijze en dieet in 50% van de gevallen niet doeltreffend. Dit laat dus veel ruimte over voor het onderzoek naar andere wijzigbare risicofactoren en de ontwikkeling van medicamenteuze preventie van deze aandoening.

3.2.3.2. Resultaten van studie voor preventie door farmacologische middelen (Aroda 2008, DeFronzo 2011b, Ramachandran 2011, Phung 2012, DeFronzo 2011c)

Verschillende klassen geneesmiddelen werden geëvalueerd voor de preventie van diabetes. In de meeste van die gevallen vertoonden de proefpersonen uit deze studies een afwijkende nuchtere glykemie en/of (in de meeste gevallen) glucose-intolerantie, d.w.z. prediabetes. Alle onderzochte moleculen, behalve orlistat, zijn geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van diabetes.

3.2.3.2.1. Glitazonen

De best bestudeerde moleculen bij de preventie van diabetes zijn de glitazonen of thiazolidinedionen, waarvan de enige vertegenwoordiger op de Belgische markt pioglitazon is. De studies DPP, DREAM, TRIPOD, PIPOD, ACTNOW (DeFronzo et al 2011) toonden aan dat deze moleculen de ontwikkeling van diabetes voorkwamen met een relatieve vermindering van het risico met 52 à 72%. Het gaat hier meestal over een echte preventie en niet over een vermimde behandeling van diabetes. Het is inderdaad zo dat bij het stopzetten van de medicatie, het preventieve effect blijft aanhouden. Deze preventie komt voort uit een dubbele werking, tegelijkertijd op de gevoeligheid voor insuline, maar ook, en waarschijnlijk voornamelijk, op de functie van de β -cel. Deze preventie is in sommige studies twee keer zo doeltreffend als die verkregen met metformine. Deze klasse geneesmiddelen wordt echter geassocieerd met een uiterst ongunstig bijwerkingenprofiel, hetgeen heeft geleid tot de terugtrekking van rosiglitazon. Als erkende bijwerkingen van pioglitazon moeten worden vermeld: waterretentie, hartinsufficiëntie, gewichtstoename, botfracturen, blaaskanker, macula-oedeem, ... De bijwerkingen en de kosten van deze geneesmiddelen maken dat de behandeling van prediabetes door middel van glitazonen momenteel door geen enkele wetenschappelijke organisatie wordt aanbevolen, en dit ondanks de ontegensprekelijke doeltreffendheid ervan.

3.2.3.2.2. Biguaniden

Metformine, het enige biguanide dat in België beschikbaar is, werd geëvalueerd bij de preventie van diabetes in de loop van verschillende studies. Volgens een meta-analyse van 31 studies waaraan ongeveer 4.500 proefpersonen deelnamen, verminderde het risico van diabetes met 40% door metformine in vergelijking met placebo. Metformine blijkt echter minder doeltreffend te zijn bij het voorkomen van diabetes dan maatregelen op het vlak van levenswijze en dieet en glitazonen. De doeltreffendheid ervan werd vooral aangetoond bij proefpersonen jonger dan 60 jaar en met een graad 2 obesitas ($BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$) (Knowler 2002). Daarentegen lijkt de combinatie van metformine met maatregelen op het vlak van levenswijze en dieet geen enkel voordeel op te leveren. De vraag of het gaat om echte preventie of om een vermimde behandeling van diabetes blijft omstreven, want de werking van metformine richt zich vooral op de gevoeligheid voor insuline voornamelijk op het niveau van de lever en het heeft geen effect op de afname van de functie van de β -cel. Nochtans, in de

DPP-studie was, korte tijd na het stopzetten van de behandeling (11 dagen), het risico van diabetes nog gedaald met 25% in plaats van 31% hetgeen er op wijst dat er een zeker preventief effect is. Maar meestal verdween het effect van preventie van diabetes enkele weken na de stopzetting van metformine. Metformine wordt aanbevolen door verschillende deskundige wetenschappelijke organisaties, waaronder de American Diabetes Association, bij personen met een hoog risico van diabetes die prediabetes combineren met overgewicht (BMI ≥ 30 kg/m²) en een HbA_{1c} $\geq 6\%$, 42 mmol/mol. Zoals voor maatregelen op het vlak van levenswijze en dieet, is de kosten-batenverhouding voor metformine gunstig bij de preventie van diabetes. De lange ervaring die werd opgedaan met deze molecuule, het zeer aanvaardbare bijwerkingenprofiel en zijn lage kostprijs werken duidelijk in het voordeel van dit middel binnen het ganse arsenaal van farmacologische middelen die gebruikt kunnen worden voor de preventie van diabetes.

3.2.3.2.3. Amylaseremmers

Acarbose, een remmer van intestinale amylasen, werd onderzocht voor de preventie van diabetes. De studie Stop-NIDDM toont aan dat acarbose het risico van het ontwikkelen van diabetes met 25% vermindert. Net zoals voor metformine verdwijnt het preventieve effect geleidelijk bij het stopzetten van de behandeling. Het gaat dus waarschijnlijk niet echt om een werkelijke preventie van diabetes. Interessant is dat het gebruik van acarbose geassocieerd wordt met een vermindering met 49% van de cardiovasculaire voorvallen. Omwille van de bijwerkingen op het spijsverteringsstelsel door deze medicatie, zette een derde van de patiënten met acarbose de deelname aan de studie stop vóór het einde ervan.

3.2.3.2.4. Incretinemimetica

De incretines, vooral GLP-1, stimuleren op een krachtige manier de afscheiding van insuline die door het spijsverteringsstelsel wordt geproduceerd als reactie op de maaltijden. Twee klassen geneesmiddelen maken gebruik van deze weg om de afscheiding van insuline bij diabetische patiënten te stimuleren. Enerzijds de GLP-1-analogen (exenatide en liraglutide) die rechtstreeks inwerken door nabootsing van het endogene GPL-1 en anderzijds de gliptines die werken door het enzym dat verantwoordelijk is voor de afbraak ervan te remmen (sita-, saxa-, vilda- of lina-gliptine), waardoor ze op die manier het gehalte aan endogeen GLP-1 verhogen.

Op vandaag werd geen enkel van deze geneesmiddelen onderzocht voor de preventie van diabetes. Toch bieden ze talrijke theoretische troeven die erop lijken te wijzen dat ze diabetes zouden kunnen voorkomen. Deze moleculen werken inderdaad rechtstreeks in op de β -cel en de stimulatie van de afscheiding van insuline die door hen wordt veroorzaakt is glucoseafhankelijk en beperkt daardoor het risico van hypoglykemie. Ze veroorzaken geen gewichtstoename, en zijn eerder geneigd om gewichtsverlies te veroorzaken, vooral dan de GLP-1-analogen. Ze oefenen ook een remmende werking uit op de afscheiding van glucagon, een factor die bijdraagt tot hyperglykemie. Tenslotte wijzen de gegevens bij dieren en bepaalde preliminaire gegevens verkregen bij mensen er op dat ze de achteruitgang van de functie van de β -cel zouden kunnen remmen. In één studie verminderde de toediening van liraglutide bij obese proefpersonen de prevalentie van prediabetes (Astrup 2009). Deze therapeutische klassen vormen beiden dus erg hoopvolle perspectieven voor de preventie van diabetes en zelfs nog meer zo omdat op vandaag hun bijwerkingenprofiel geruststellend is.

3.2.3.2.5. Orlistat

Orlistat, een remmer van intestinale lipasen, geïndiceerd bij de behandeling van obesitas samen met wijzigingen op het vlak van levenswijze en dieet, werd eveneens geëvalueerd voor de preventie van diabetes. In de XENDOS-studie werd het gebruik van orlistat geassocieerd met een vermindering met 37% van het risico van diabetes. Net zoals voor acarbose veroorzaakten de digestieve bijwerkingen van de molecuule een opvallend verloop van het aantal patiënten in de orlistat-groep.

3.2.3.2.6. Insuline glargine

In de loop van de ORIGIN-studie werd de toediening van glargine, een insuline-analoog met een langdurige werking, getest bij prediabetische proefpersonen in de hoop het optreden van diabetes te vertragen. Deze interventie liet toe om de incidentie van diabetes te verminderen, maar dit preventieve effect verminderde ook in de loop van de tijd hetgeen erop wijst dat het hier niet om een echte preventie gaat. Deze studie toont bovendien aan dat optimale controle van glykemie bij prediabetische patiënten de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit niet wijzigt aan het einde van 6 jaar behandeling (Gerstein 2012).

3.2.3.3. Vergelijking van maatregelen op het vlak van levenswijze en dieet en farmacologische middelen

Vergeleken met de farmacologische middelen blijken maatregelen op het vlak van levenswijze en dieet in verschillende opzichten uiterst interessant te zijn. In termen van doeltreffendheid, buiten de glitazonen, maskeren de meeste geneesmiddelen diabetes eerder dan dat ze het optreden ervan werkelijk voorkomen. Het is inderdaad zo dat, na het stopzetten van de behandeling, diabetes snel terugkeert. Maatregelen op het vlak van levenswijze en dieet daarentegen oefenen een duurzaam preventief effect uit dat blijft voortduren ook na de periode van actieve behandeling. In termen van tolerantie hebben alle geneesmiddelen een aantal bijwerkingen, in tegenstelling tot maatregelen op het vlak van levenswijze en dieet die perfect verdragen worden. In termen van kosten-batenverhouding blijken alleen de maatregelen op het vlak van levenswijze en dieet en metformine interessant. In termen van cardiovasculaire preventie worden maatregelen op het vlak van levenswijze en dieet geassocieerd met een verbetering van het cardiovasculaire risicoprofiel. Voor medicatie is dit effect wisselend afhankelijk van de gebruikte moleculen. Geen enkele prediabetische behandeling, of het nu gaat om maatregelen op het vlak van levenswijze en dieet, of om farmacologische middelen, heeft tot op heden geleid tot een daling van de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit.

3.2.3.4. Resultaten van studies van preventie door middel van chirurgie

Chirurgie bij obesitas of bariatrische chirurgie is sterk ontwikkeld de laatste jaren. Deze toename kan zeker op rekening worden geschreven van een toename van de prevalentie van obesitas, vooral van morbide obesitas, maar vooral van een bewustwording van de opvallende en aanhoudende doeltreffendheid van deze vorm van chirurgie bij de behandeling van overgewicht en de complicaties ervan, vooral op metabolisch vlak. Aangezien obesitas een sleutelrol speelt bij de fysiopathologie van type 2-diabetes is het niet verwonderlijk dat bariatrische chirurgie, die zorgt voor een indrukwekkend gewichtsverlies, op een spectaculaire manier zorgt voor een verbetering van diabetes. Het feit dat een groot aantal diabetische patiënten slecht gecontroleerd raken ondanks de recente vooruitgang van de farmacotherapie doet de interesse voor deze chirurgische aanpak bij de behandeling van diabetes toenemen.

Bariatrische chirurgie kan niet alleen remissie van diabetes veroorzaken, maar kan het ook voorkomen. In de SOS-studie verminderde bariatrische chirurgie de incidentie van diabetes bij patiënten zonder diabetes bij de interventie, 8 maal na 2 jaar en 3,5 maal na 10 jaar in de chirurgische groep in vergelijking met de medische groep. Recente gegevens bevestigen deze resultaten 15 jaar na de chirurgie (Carlsson 2012). Interessant is dat noch de initiële BMI noch de gebruikte chirurgische procedure het effect van de preventie van diabetes bleek te beïnvloeden. Van alle onderzochte benaderingen voor het behandelen van prediabetes, is bariatrische chirurgie de enige die de cardiovasculaire en totale mortaliteit vermindert.

3.2.4. Wat besluit de jury?

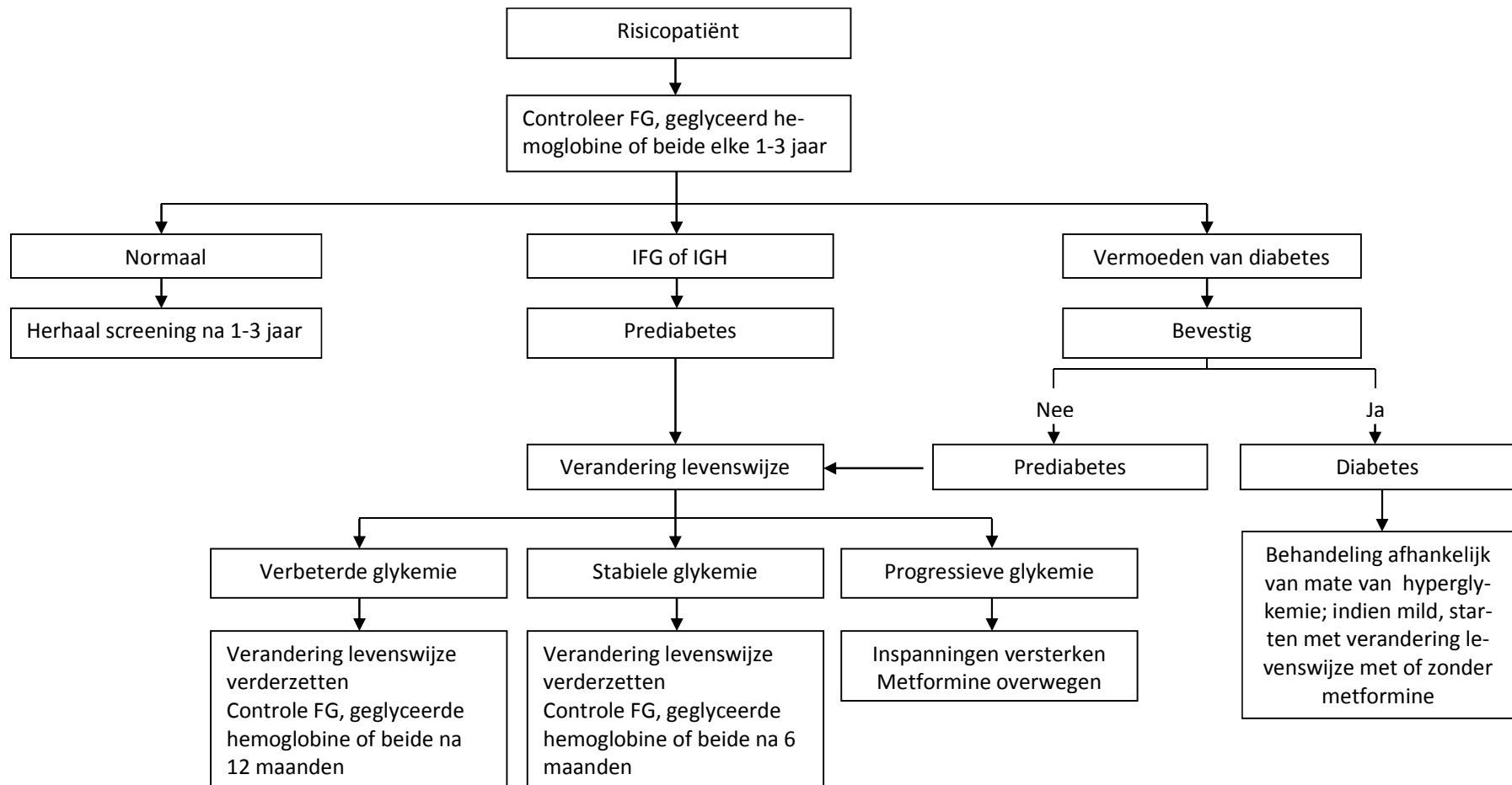
Antidiabetische maatregelen op het vlak van levenswijze en dieet hebben hun doeltreffendheid aangetoond bij de preventie van de evolutie naar type 2-diabetes bij ongeveer een derde tot de helft van de prediabetische proefpersonen: een programma dat een gewichtsverlies (5 à 10 kg) omvat, lichaamsbeweging (30 minuten/dag), een vermindering van de inname van, vooral verzadigde, vetten, en verhoogde inname van vezels (GRADE A, Sterke aanbeveling). Het gaat hier om een daadwerkelijke preventie, waarvan het gunstige effect blijft aanhouden na de actieve behandelingsperiode. Overigens hebben deze maatregelen niet formeel aangetoond dat ze leiden tot een vermindering van de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit, hoewel ze ongetwijfeld sommige risicofactoren verminderten.

Er is dus nog ruimte voor het opsporen van andere manieren van preventie, voornamelijk medicamenteus, voor deze specifieke indicatie van prediabetes.

Verschillende klassen van antidiabetische middelen werden bestudeerd.

- METFORMINE vermindert de evolutie naar type 2-diabetes met 40% in vergelijking met placebo. Obese personen jonger dan 60 jaar zijn de beste doelgroep (GRADE A, Sterke aanbeveling). Aangezien de werking ervan zich voornamelijk richt op de gevoeligheid voor insuline op het niveau van de lever, is het mogelijk dat de doeltreffendheid ervan meer voortvloeit uit een vroegtijdige behandeling van hyperglykemie dan uit een werkelijke preventie. Het effect verdwijnt geleidelijk na stopzetting van de behandeling. Het heeft geen invloed op de achteruitgang van de β -cellen. Het verbetert de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit niet. Het is minder doeltreffend dan maatregelen op het vlak van levenswijze en dieet, en indien deze laatste goed worden opgevolgd draagt het voorschrijven ervan niets bij tot de behandeling. De lage kostprijs, het aanvaardbare tolerantieprofiel en de lange ervaring bij het gebruik van deze molecuule hebben het echter tot een eerstekeuzemiddel gemaakt. Verschillende diabetes-organisaties (2 aanbevelingen op 3) bevelen het aan voor personen met een hoog risico van diabetes, obesitas ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$), met een $HbA_{1c} \geq 6,42 \text{ mmol/mol}$.
- GLITAZONEN (in België alleen PIOGLITAZON) zijn tot twee keer doeltreffender dan METFORMINE. Omdat ze inwerken op de gevoeligheid voor insuline en waarschijnlijk vooral op de β -cel, zorgen ze voor een daadwerkelijke preventie. Jammer genoeg hebben ze een ongunstig bijwerkingenprofiel, met name cardiologisch, en samen met hun hoge kostprijs maakt dit dat ze momenteel door geen enkele diabetes-organisatie worden aanbevolen ondanks hun doeltreffendheid.
- Eén enkele studie toonde aan dat ACARBOSE het risico van evolutie naar diabetes met 25% vermindert. Dit effect verdwijnt geleidelijk na het stopzetten van de behandeling en houdt dus geen echte preventie in. Verder wordt een zeer significante daling (-49%) van cardiovasculaire voorvallen gemeld. De bijwerkingen (voornamelijk digestief) van deze molecuule leidden tot een aanzienlijke drop-out in de studie (ongeveer 30%), hetgeen waarschijnlijk de conclusies afzwakt.
- De INCRETINOMIMETICA : noch de (injecteerbare) GLP-1-analogen, noch de gliptines waren onderwerp van studies voor de preventie van diabetes. Hun werkingswijze (glucoseafhankelijke stimulatie van de afscheiding van insuline, remming van de afscheiding van glucagon), hun mogelijk beschermend effect van de β -functie, het gewichtsverlies dat erdoor wordt veroorzaakt en de afwezigheid van het risico van hypoglykemie, maken er een hoopvolle therapeutische klasse van. Momenteel worden ze in geen enkele aanbeveling voor de preventie van diabetes vermeld.
- INSULINE GLARGINE, een insuline-analoog, vertoonde een marginale doeltreffendheid op de evolutie naar type 2-diabetes (insuline 30%, standaard 35%, $p < 0,05$). Dit effect verdwijnt bij het stopzetten van de behandeling wat er op wijst dat het hier niet om daadwerkelijke preventie gaat. Er is risico van hypoglykemie. Geen enkel cardiovasculair voordeel werd vastgesteld. Geen enkele aanbeveling tot voorschrijven.

Conclusie : in december 2012 werden bij prediabetes maatregelen op het vlak van levenswijze en dieet aanbevolen om evolutie naar type 2-diabetes te voorkomen. Indien ze niet kunnen worden toegepast, of niet doeltreffend zijn, kan het voorschrijven van METFORMINE worden overwogen. (GRADE A, Sterke aanbeveling)



Figuur 2. Voorgestelde aanpak van het screenen van risicopatiënten voor diabetes

Verstoorde nuchtere glucose (IFG) wordt gedefinieerd als nuchtere plasmagluucose (FG)-niveau van 100 tot 125 mg per deciliter (5,6 tot 6,9 mmol per liter). Verhoogd geglyceerd hemoglobine (IGH) wordt gedefinieerd als een geglyceerd hemoglobineniveau van 5,7 tot 6,4 %. De diagnose van diabetes wordt bevestigd met een herhalingstest op een afzonderlijke dag of door de alternatieve test (bijv. geglyceerde hemoglobine in plaats van FG of vice versa) op dezelfde dag of op een aparte dag. Als het resultaat van de herhalingstest binnen het prediabetisch bereik valt, moeten de patiënten worden geadviseerd of worden behandeld voor prediabetes. Als het resultaat van de herhalingstest volledig normaal is (hetgeen niet erg waarschijnlijk is), moet een herscreening worden overwogen binnen de 6 maanden. Therapeutische verandering van levenswijze wordt gedefinieerd als een hypocalorisch dieet, gewichtsvermindering en toegenomen lichaamsbeweging.

4. Behandeling van type 2-diabetes: verbeteringsfactoren en obstakels in de dagelijkse praktijk

4.1. Wat zeggen de deskundigen?

4.1.1. Obstakels in de behandeling van type 2-diabetes

4.1.1.1. Factoren inherent aan de pathofysiologie van type 2-diabetes

- Het silentieus verloop van de ziekte dat als gevolg heeft dat de diagnosestelling, de controle van de cardiovasculaire risicofactoren en de behandeling laat in het ziekteverloop plaatsvindt.
- Oppuntstelling van glycemie en cardiovasculaire risicofactoren is tijdsintensief, vereist technische onderzoeken (laboratorium...) en kan niet altijd in één patiëntencontact.

4.1.1.2. Maatschappij gebonden factoren

De moderne samenleving werkt een voeding rijk aan verzadigde vetten en zoetigheid in de hand, evenals een meer en meer uitgesproken sedentair leven, in het bijzonder bij de jongeren.

4.1.1.3. Patiëntgerelateerde factoren

- Genetische voorbeschiktheid en epigenetische factoren.
- Minimaliseren van de medische ernst van de type 2-diabetes.
- De hoge prevalentie van depressie in de diabetische populatie, een co-pathologie die het goed opvolgen van de voorgestelde therapeutische maatregelen belemmert.

4.1.1.4. Intentionele en niet-intentionele therapieontrouw

Therapieontrouw wordt gedefinieerd als 'de mate waarin de patiënt zijn behandeling uitvoert in overeenstemming met de afspraken die hij heeft gemaakt met zijn behandelaar'. Uit de literatuur blijkt dat therapieontrouw bij chronische patiënten een substantieel probleem is. De therapieontrouw treed reeds kort na opstarten van de medicatie op. Veel patiënten ondervinden problemen met nieuwe medicatie en wensen graag meer informatie.

Therapieontrouw heeft in de eerste plaats gevolgen voor de effectiviteit van de behandeling (HbA_{1c}, systolische en diastolische bloeddruk, LDL cholesterol spiegels, risico op 'all-cause' hospitalisatie, 'all-cause' mortaliteit). Daarnaast is ook aangetoond dat een goede therapieontrouw de kosten voor de behandeling van type 2-diabetespatiënten doet dalen.

4.1.1.5. Factoren inherent aan de behandeling

- Het ontbreken van een eenvoudige behandeling. In veel gevallen is een combinatietherapie vereist.
- Bijwerkingsprofiel van medicatie: risico op hypoglycemie, gastro-intestinale bijwerkingen van metformine, gewichtstoename door sulfamiden, glitazones en insuline, vochtretentie (mogelijk verwikkeld door hartfalen) en fracturen door glitazones.

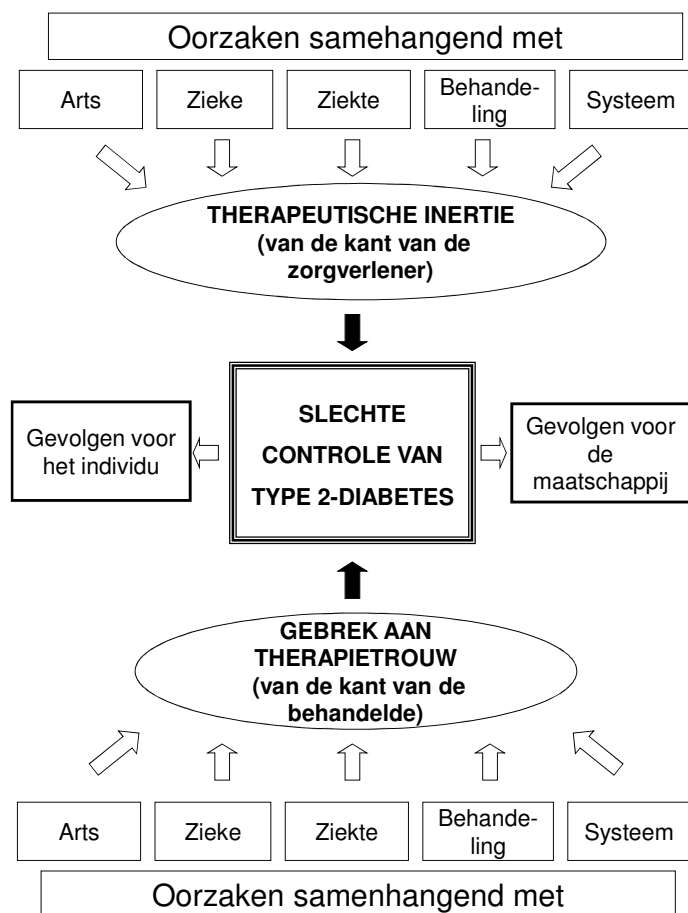
4.1.1.6. Artsgebonden factoren

- Therapeutische inertie door hogervermelde factoren. Niet enkel met betrekking tot regeling van de glycemie maar ook met betrekking tot andere gerelateerde condities o.a. griepvaccinatie.

- De publicatie van tegenstrijdige informatie over de doeltreffendheid en de veiligheid van een meer intensieve behandeling met als doel het bereiken van de therapeutische streefwaarden – hetzelfde geldt voor bloeddruk en lipiden.

4.1.1.7. Factoren gebonden aan het gezondheidszorgsysteem

- Honorering van artsen per prestatie met remgeld.
- Slechte samenwerking tussen de verschillende echelons (taakafspraken, waardering...).
- Het zorgsysteem geeft toegang tot een multidisciplinaire benadering met toegang tot terugbetaling van glykemische zelfcontrole via twee systemen: de « zelfcontrole van diabetes » en het « zorgtraject ». Deze twee systemen zijn natuurlijk aanvullend en men moet absoluut vermijden dat ze concurrerend worden.
- Het terugbetalingssysteem van geneesmiddelen is doeltreffend, maar complex.



4.1.2. Hoe de therapietrouw van de patiënt evalueren?

Er worden directe en indirecte meetmethoden onderscheiden. Directe methoden (zie Tabel 17), zoals het meten van geneesmiddelenconcentraties of biologische markers in het bloed, geven objectieve uitkomsten, maar zijn vaak kostbaar, onderhevig aan interindividuele variatie en kunnen worden beïnvloed door de zogenoemde 'witte jassen'-therapietrouw, waarmee wordt bedoeld dat de therapietrouw verbetert vlak voor het geplande arts-patiëntcontact.

Met behulp van vragenlijsten, een patiëntendagboek of door het aantal tabletten te tellen kan op een indirecte manier (zie Tabel 18) de therapietrouw worden gemeten. Ofschoon deze methoden

betrekkelijk eenvoudig zijn uit te voeren, kunnen de uitkomsten worden gemanipuleerd door de patiënt wat een overschatting van de therapietrouw kan geven (Van Onzenoort 2012).

Om op een relatief eenvoudige manier inzicht te krijgen in het medicatiegebruik van alle geneesmiddelen die een patiënt gebruikt, kunnen de aflevergegevens van de officina-apotheek worden gebruikt. Een dergelijke methode kan voor de praktijk nuttig zijn en heeft als bijkomend voordeel dat over een lange periode en bij grote patiëntengroepen therapietrouw kan worden gemeten, met name ook de continuïteit. Een maat hiervoor is de zogenoemde 'Medication Possession Ratio' (MPR), ofwel het aantal dagen waarvoor medicatie is afgehaald bij de apotheek gedeeld door het aantal dagen waarop de medicatie zou moeten worden gebruikt. Doorgaans wordt een MPR van 80% of hoger als therapietrouw beschouwd, een percentage dat op basis van consensus is gekozen (Van Onzenoort 2012).

Tabel 17: Overzicht van directe methoden om therapietrouw te meten (Van Onzenoort 2012).

Methoden om therapietrouw te meten	voordelen	nadelen
Bloedconcentratiebepaling van geneesmiddel	Objectieve maat	Interindividuele variatie, overschatting effect door witte jassen-therapietrouw, kostbare en invasieve methode
Metten van biologische markers	Objectieve maat, kan in klinisch onderzoek ook placebo meten	Kostbare en invasieve methode

Tabel 18: Overzicht van indirecte methoden om therapietrouw te meten (Van Onzenoort 2012).

Methoden om therapietrouw te meten	voordelen	nadelen
Vragenlijsten/patiëntenrapportages	Eenvoudige en goedkope methode	Resultaten zijn eenvoudig te manipuleren
patiëntendagboek	Aanvullende inzichten bij therapieontrouw	Resultaten zijn eenvoudig te manipuleren
Tabletten tellen	Objectieve methode, kwantificeerbaar en eenvoudig uit te voeren	Resultaten zijn eenvoudig te manipuleren
Aflevergegevens van openbare apotheek	Objectieve en eenvoudig uit te voeren methode	Aflevering betekent niet dat doseerschema wordt gevolgd, vereist een gesloten apotheekstelsel
Bepaling van klinische respons	eenvoudig uit te voeren methode	Factoren anders dan therapietrouw kunnen klinische respons beïnvloeden
Metten van fysiologische parameters (bijv. bloeddruk)	eenvoudig uit te voeren methode	Factoren anders dan therapietrouw kunnen parameter beïnvloeden
Elektronische meetsystemen	Precies, eenvoudig kwantificeerbaar en kan innamepatronen onderscheiden, direct interveniëren is mogelijk	Relatief kostbare methode, vereist infrastructuur

4.1.3. Hoe de behandeling van type 2-diabetes verbeteren?

4.1.3.1. Maatschappijbrede initiatieven

- Een Nationaal Diabetesplan waarin de krijtlijnen en de strategische doelstellingen voor de volgende jaren beschreven staan.
- Sensibilisatie en educatie met betrekking tot levensstijl, voedingsleer...
- Een gezonde woon-, school- en werkomgeving waar leefstijlaanpassingen kunnen gebeuren zonder stigma of discriminatie en waar zelfzorgmanagement gestimuleerd wordt.

4.1.3.2. Vroegtijdige diagnostiek 1ste lijn

Vroegtijdig opsporen van diabetespatiënten aan de hand van risicofactoren (familiaal voorkomen, abdominale obesitas, metabool syndroom).

4.1.3.3. Geïndividualiseerde, patiëntgerichte, holistische benadering. Educatie van de patiënt en mantelzorgers

- Educatie, educatie, educatie vanaf het begin van de ziekte.
- Informatie voor zorgplanning en kwaliteitsondersteuning.
- Responsabilisering van de patiënt.

4.1.3.4. Therapietrouw verbeteren

Beter arts-patiënt-contact door

- gesprek, holistische benadering en tijds kader,
- nadruk op gedeelde verantwoordelijkheid waarbij de medische expertise bij de arts berust (evidence based), maar de toepassing bij de patiënt zelf (experience based).

Aanvullend op de begeleiding door de voorschrijvende arts, kan de officina-apotheker bijdragen aan een betere therapietrouw via een 3-ledige strategie:

1. Geprotocolleerde eerste uitgiftebegeleiding.
Het verstrekken en herhalen van de aanbevelingen via mondelinge en schriftelijke informatie aan de patiënt wanneer deze voor het eerst een bepaald geneesmiddel gaat gebruiken of wanneer het langer dan 6 maand geleden is dat de patiënt dit geneesmiddel gebruikte.
2. New Medicine Service - Tweede uitgifte gesprek.
De apotheker belt de patiënt enkele weken na opstart van een nieuw chronisch geneesmiddel op (New Medicine Service) of heeft een patiëntgericht gesprek over de recent opgestarte medicatie tijdens de tweede uitgifte van het geneesmiddel (Tweede Uitgifte Gesprek). Hierbij wordt gevraagd naar medicatie-gerelateerde problemen, therapietrouw en of de patiënt verdere informatie over het geneesmiddel wenste aan de hand van een semi-gestructureerd interviewprotocol).
3. Elektronische reminders als geheugensteun voor de patiënt.

4.1.3.5. Multidisciplinaire aanpak (ook in 1ste lijn)

- Beter omkadering van de huisarts en de huisartsenpraktijk met taakdelegatie (secretariaat, praktijkassistentie...).
- Erkenning van de psychologie als integraal deelaspect van diabeteszorg/chronische zorg.
- Naast de noodzakelijke financiële herwaardering van de huisarts is er nood aan inhoudelijke herwaardering van de huisarts.

4.1.3.6. Kwaliteitscontrole en echeloning

- Optimaliseren van de verstandhouding, communicatie en taakafspraken tussen de verschillende partners en echelons.
- Peer review en benchmarking.

4.1.3.7. Administratieve vereenvoudiging

Financieringsmodel met afschaffing van remgeld wanneer zorg noodzakelijk is en stimulansen voor kwaliteitswerk eerder dan voor het aantal prestaties.

4.1.3.8. Elektronische hulpmiddelen (uitwisselen informatie, reminders...)

4.2. Wat besluit de Jury ?

Obstakels in de behandeling van type 2-diabetes zijn multipel en worden bepaald door factoren inherent aan :

- de pathofysiologie van type 2-diabetes,
- de maatschappijgebonden factoren,
- de patiënt,
- intentionele en niet-intentionele therapieontrouw,
- de behandeling,
- de arts,
- het gezondheidszorgsysteem.

Hoe de behandeling van type 2-diabetes verbeteren?

- maatschappijbrede initiatieven,
- vroegtijdige diagnostiek 1^{ste} lijn,
- geïndividualiseerde, patiëntgerichte, holistische benadering. Educatie van de patiënt en mantelzorgers,
- therapietrouw verbeteren,
- multidisciplinaire aanpak (ook in 1^{ste} lijn),
- kwaliteitscontrole en echeloning,
- administratieve vereenvoudiging,
- elektronische hulpmiddelen (uitwisselen informatie, reminders...).

De jury geeft een graad van aanbeveling 1C (sterke aanbeveling, lage of zeer lage graad van evidentie) aan deze voorstellen en pleit er sterk voor dat elke zorgverlener op zijn niveau (huisarts, apotheker, geneesheer-specialist, diëtist...), elke zorginstantie (RIZIV, mutualiteit, ziekenhuis, beroeps-groep...) en elke patiënt (individueel en patiëntenorganisaties) zich naar best vermogen inzet om zijn verantwoordelijkheid op te nemen.

Therapeutische educatie van de zorgverstrekkers en van de patiënt zou een oplossing kunnen bieden voor het probleem van slechte behandeling. Deze educatie moet ingebed worden in een multidisciplinaire benadering met de ondersteuning van paramedici en samenwerking tussen eerstelijnsartsen en specialisten in endocrino-diabetologie. Dit alles moet gekaderd zijn binnen een goed georganiseerd zorgsysteem dat niet te dwingend is.

Alleen deze manier – het versterken van alle schakels van de keten – kan leiden tot een betere kwaliteit van zorg.

Algemeen besluit

Diabetes is aan een opmars bezig in de Belgische bevolking net als in de rest van de wereld. Het overgrote deel van deze patiënten hebben type 2-diabetes. In de populatie 20-79 jaar wordt de prevalentie geschat op meer dan 8%, in de groep ouder dan 65 jaar is dit meer dan 25%. De morbiditeit is aanzienlijk: naast de acute verwikkelingen van diabetes (hypo- en hyperglycemie) zijn er de chronische complicaties door micro- en macroangiopathie met potentieel verwikkelingen ter hoogte van de nieren, de ogen, het zenuwstelsel en het cardiovasculair systeem. Door deze verwikkelingen kunnen de patiënt en zijn omgeving flink aan kwaliteit van leven inboeten en is er een toename van mortaliteit.

De kost voor de gemeenschap is aanzienlijk en neemt toe. In de Belgische bevolking benadert het aantal medicamenteus behandelde patiënten 6%. Op 10 jaar tijd zijn de uitgaven van het RIZIV voor diabetes verdubbeld.

Een gezonde levensstijl met voldoende lichaamsbeweging en evenwichtige voeding en een daadkrachtige behandeling kan morbiditeit, mortaliteit en kosten terugdringen. De regeling van een diabetespatiënt is een geïndividualiseerde oefening waarbij met de specificiteit van de patiënt moet rekening gehouden worden: leeftijd en levensverwachting, duur van diabetes, complicaties en comorbiditeit, attitude patiënt... In de literatuur spreekt men van een patiëntgerichte benadering (patient-centered approach).

De obstakels in de behandeling van diabetes zijn multipel. Sommige van deze obstakels situeren zich op niveau van de patiënt (genetische factoren, therapietrouw...) of maatschappij (levensstijl), andere zijn artsgerelateerd (therapeutische inertie en opvolging) of inherent aan het gezondheidszorgsysteem (echelonnering, financiële aspecten...).

Prediabetes is een aparte ziekte-entiteit. Hierbij is de glycemie in die mate verhoogd dat er meer kans is op evolutie naar diabetes en er een hoger cardiovasculair risico bestaat. Dit laatste zowel op microvasculair (ter hoogte van nieren, retina en zenuwstelsel) als op macrovasculair niveau (vaatlijden, beroerte, hartinfarct...). Aanpassingen in levensstijl (dieet, beweging...) zijn de beste aanbevelingen om de evolutie naar diabetes en cardiovasculaire complicaties te voorkomen. In mindere mate kan een gunstig effect bekomen worden met metformine.

Eens de diagnose van type 2-diabetes is gesteld, moet de patiënt zo nodig zijn levensstijl aanpassen. Op medicamenteus vlak is metformine het eerstekeuze geneesmiddel. De belangrijkste bijwerkingen zijn gastro-intestinaal van aard en kunnen vermeden worden door de dosering traag op te drijven en metformine niet nuchter in te nemen. Lactatacidose is een gevreesde maar gelukkig zeldzame complicatie. Ingekrompen nierfunctie, risico op weefselhypoxie en leverfalen zijn potentiële contra-indicaties. Er wordt aangeraden de inname van metformine te onderbreken in geval van de mogelijkheid op dehydratatie, bij gebruik van nefrotoxische contrastmiddelen en de dag voor een geplande chirurgische ingreep.

In geval van intolerantie (bij monotherapie) zijn hypoglykemiërende sulfamiden eerstekeuze preparaten. Insuline en gliptines (DPP-4-inhibitoren) zijn alternatieven.

Als metformine alleen niet meer volstaat blijft een bitherapie met hypoglykemiërende sulfamiden de richtlijn. Door gebrek aan studies met harde eindpunten en langetermijnsgegevens van de nieuwere moleculen (glitazonen, gliptines (DPP-4-inhibitoren) en incretinomimetica), zijn er onvoldoende argumenten om deze klassieke aanpak te wijzigen. Wel zijn er verschillende opties om de therapie te individualiseren naargelang een aantal patiëntkenmerken (leeftijd, gewicht, nierfunctie, hartfunctie, kans op hypoglykemie, therapietrouw...). Deze aanpak op maat van de patiënt biedt meer slaagkansen om de vooropgestelde doelstellingen te realiseren.

Indicaties om insuline aan metformine of aan bitherapie (metformine met hypoglykemiërend sulfamide of andere) toe te voegen, kunnen zijn: ernstige nierinsufficiëntie, onvoldoende glykemiecontrole, nood aan flexibele dosering, nood aan flexibel toedieningsschema bij actieve populatie... en zijn uiteraard afhankelijk van de bereidheid van de patiënt. Bij opstarten van insuline wordt gestart met een traagwerkende insuline, met intermediaire of lange werkingsduur. Er bestaat geen verschil in effectiviteit tussen deze alternatieven.

Een medicamenteuze aanpak gebaseerd op goede evidentie en rekening houdend met de eigenheid van de patiënt (patient-centered approach) is slechts één schakel om tot een betere behandeling te komen van diabetes. Er is een zeer brede waaier van aangrijpingspunten om de zorg verder te optimaliseren (bijv. maatschappijbrede initiatieven naar levensstijl, vroegtijdige diagnostiek bevorderen, therapietrouw verbeteren, multidisciplinariteit, kwaliteitscontrole en echelonnering, administratieve vereenvoudiging...). Hierbij ligt de verantwoordelijkheid bij elke zorgverlener op zijn niveau (huisarts, apotheker, geneesheer-specialist, diëtist...), bij elke zorginstantie (RIZIV, mutualiteit, ziekenhuis, beroepsgroep...) en bij elke patiënt (individueel en patiëntenorganisaties). Elk onderdeel in deze schakel moet zich naar best vermogen inzetten om zijn verantwoordelijkheid in deze op te nemen en de diabeteszorg te optimaliseren.

Bibliografie

Richtlijnen (gebruikt door de bibliografiegroep)³

American College of Physicians	Oral Pharmacologic Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. <i>Ann Intern Med.</i> 2012;156:218-231
SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network	Management of Diabetes: A national clinical guideline. March 2010 www.sign.ac.uk
NICE The National Collaborating Centre for Chronic Conditions	-Type 2 Diabetes National clinical guideline for management in primary and secondary care (update). London: Royal College of Physicians, 2008. -Type 2 Diabetes: newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes. May 2009 -Liraglutide for the treatment of type 2 diabetes mellitus. October 2010 www.nice.org.uk
American Diabetes Association	Standards of Medical Care in Diabetes - 2012 <i>Diabetes Care</i> , vol 35, suppl 1, January 2012
Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (OSTEBA)	Clinical Practice Guideline for type 2 Diabetes Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2008. Guías de Práctica Clínica en el SNS: OSTEBA N° 2006/08
Domus Medica	Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Diabetes Mellitus type 2. WVVH-VDV BERCHEM/GENT, 2005. Opvolgrapport 2007 en 2009. www.domusmedica.be . Validated by CE-BAM

Referenties

Abdelmoneim AS, Hasenbank SE, Seubert JM et al. Variations in tissue selectivity amongst insulin secretagogues: a systematic review. *Diabetes Obes Metab.* 2012; 14:130-138.

ACCORD Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Genuth S et al. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med.* 2011; 364:818-828.

ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.

Andersson C, Vaag A, Selmer C et al. Risk of cancer in patients using glucose-lowering agents: a nationwide cohort study of 3.6 million people. *BMJ Open* 2012;2:e000433. doi:10.1136/bmjopen-2011-000433

³ Overzicht van de niveaus van bewijskracht en de graden van aanbeveling die in deze aanbevelingen worden gebruikt: zie literatuurstudie

Arechavaleta R, Seck T, Chen Y, et al. Efficacy and safety of treatment with sitagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:160-168.

Aroda VR, Ratner R. Approach to the patient with prediabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3259-3265

Aschner P, Chan J, Owens D, et al. Insulin glargine versus sitagliptin in insulin-naive patients with type 2 diabetes mellitus uncontrolled on metformin (EASIE): a multicentre, randomised open-label trial. *Lancet* 2012;379:2262-69.

Astrup A, Rossner S, Van GL, Rissanen A, Niskanen L, Al HM, Madsen J, Rasmussen MF, Lean ME 2009 Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 374:1606-1616

Atkins RC, Polkinghorne KR, Briganti EM, et al. Prevalence of albuminuria in Australia: the AusDiab Kidney Study. *Kidney Int Suppl* 2004;92:S22-4.

Azoulay L, Yin H, Filion KB et al. The use of pioglitazone and the risk of bladder cancer in people with type 2 diabetes: nested case-control study. *BMJ*. 2012 May 30;344:e3645. doi: 10.1136/bmj.e3645.

Bakris GL, Ruilope LM, McMorn SO et al. Rosiglitazone reduces microalbuminuria and blood pressure independently of glycemia in type 2 diabetes patients with microalbuminuria. *J Hypertens*. 2006; 24:2047-2055.

Barr EL, Wong TY, Tapp RJ, et al. Is peripheral neuropathy associated with retinopathy and albuminuria in individuals with impaired glucose metabolism? *Diabetes Care* 2006;29:1114-6.

Bennett WL, Wilson LM, Bolen S et al. Oral diabetes medications for adults with type 2 diabetes: an update. Comparative Effectiveness Review Number 27. (Prepared by Johns Hopkins University Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0018.) AHRQ Publication No. 11-EHC038-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. March 2011. Available at: www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.

Bennett WL, Maruthur NM, Singh S et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Ann Intern Med*. 2011; 154: 602-613. - également accessible en version complète sur internet (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK55754/>)

Betteridge DJ. Thiazolidinediones and fracture risk in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2011; 28: 759-771

Bjerre Knudsen L, Madsen LW, Andersen S et al. Glucagon-like Peptide-1 receptor agonists activate rodent thyroid C-cells causing calcitonin release and C-cell proliferation. *Endocrinology*. 2010;151:1473-86.

Boccuzzi SJ, Wogen J, Fox J, Sung JC, Shah AB, Kim J. Utilization of oral hypoglycemic agents in a drug-insured U.S. population. *Diabetes Care*. 2001 Aug;24(8):1411-5.

Bodmer M, Meier C, Krahenbuhl S, Jick SS, Meier CR. Metformin, sulphonylureas, or other antidiabetic drugs and the risk of lactic acidosis or hypoglycemia: a nested-control analysis. *Diabetes care* 2008; 31: 2086-2091.

- Bolli G, Dotta F, Colin L, et al. Comparison of vildagliptin and pioglitazone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:589-595.
- Bolli G, Dotta F, Rochotte E, et al. Efficacy and tolerability of vildagliptin vs. pioglitazone when added to metformin: a 24-week, randomized, double-blind study. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:82-90.
- Bonds D, Miller ME, Bergenstal RM et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD Study. *BMJ* 2010; 340: b4909.
- Borch-Johnsen K, Colagiuri S, Balkau B, Glümer C, Carstensen B, Ramachandran A, Dong Y, Gao W. Creating a pandemic of prediabetes: the proposed new diagnostic criteria for impaired fasting glycaemia. *Diabetologia* 2004 Aug;47(8):1396-402. Epub 2004 Jul 24.
- Bosi E, Camisasca R, Collober C, et al. Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes Care* 2007;30:890-895.
- Brown JB, Pedula K, Barzilay J, Herson MK, Latare P. Lactic acidosis rates in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 1659-1663.
- Buyschaert M, Bergman M. Definition of prediabetes. *Med Clin N Am* 2011; 95: 289- 297
- Canadian diabetes Association. Clinical practice guidelines; 2008; (Internet).
- Carlsson LM, Peltonen M, Ahlin S, Anveden A, Bouchard C, Carlsson B, Jacobson P, Lonroth H, Maglio C, Naslund I, Pirazzi C, Romeo S, Sjöholm K, Sjöström E, Wedel H, Svensson PA, Sjöström L 2012 Bariatric surgery and prevention of type 2 diabetes in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 367:695-704
- Charbonnel B, Karasik A, Liu J, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes Care* 2006;29:2638-2643.
- Charbonnel B, Schernthaner G, Brunetti P, et al. Long-term efficacy and tolerability of add-on pioglitazone therapy to failing monotherapy compared with addition of gliclazide or metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2005;48:1093-1104.
- Charlton MR. Fibrosing non-alcoholic steatohepatitis : on being a blind man in a dark room looking for a black cat (that isn't there). *Gastroenterology* 2011;140:25-28.
- Chen SW, Tsan YT, Chen JD et al. Health Data Analysis in Taiwan Research Group. Use of Thiazolidinediones and the Risk of Colorectal Cancer in Patients With Diabetes: A nationwide, population-based, case-control study. *Diabetes Care* published ahead of print October 5, 2012, doi:10.2337/dc11-2197
- Colagiuri S, Dickenson S, Girgis S, Colagiuri R. National Evidence Based Guideline for Blood Glucose Control in Type 2 Diabetes. Canberra: Diabetes Australia and the NHMRC, 2009.
- Consensusvergadering van het RIZIV dd 29.5.2008: Het doelmatig gebruik van insulines, als monotherapie of als combinatietherapie met orale antidiabetica, bij de behandeling van diabetes.
- Cryer DR, Nicholas SP, Henry DH, et al. Comparative Outcomes Study of Metformin Intervention versus Conventional approach: The COSMIC Approach Study. *Diabetes Care* 2005; 28: 539-543.

- Cugati S, Cikamatana L, Wang JJ, et al. Five year incidence and progression of vascular retinopathy in persons without diabetes: the blue mountain eye study. *Eye* 2006;20:1239–45
- Currie CJ, Poole CD and Gale E. A. M. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52:1766-1777
- de Boer IH, Rue TC, Hall YN et al. Temporal trends in the prevalence of diabetic kidney disease in the United States. *JAMA*. 2011; 305:2532-2539.
- Deeg MA, Buse JB, Goldberg RB et al. GLAI Study Investigators. Pioglitazone and rosiglitazone have different effects on serum lipoprotein particle concentrations and sizes in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care*. 2007; 30:2458-2464
- DeFronzo R, Hissa M, Garber A, et al. The efficacy and safety of saxagliptin when added to metformin therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes with metformin alone. *Diabetes Care* 2009;32:1649-55.
- DeFronzo R, Ratner R, Han J, et al. Effects of exenatide (Exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1092-1100.
- DeFronzo RA. Current issues in the treatment of type 2 diabetes. Overview of newer agents: where treatment is going. *Am J Med*. 2010; 123(3 Suppl):S38-S48
- DeFronzo RA, Stonehouse AH, Han J et al. Relationship of baseline HbA1c and efficacy of current glucose-lowering therapies: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabet Med*. 2010; 27:309-317.
- DeFronzo R, Tripathy D, Schwenke D, et al. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2011;364:1104-15.
- DeFronzo RA, Abdul-Ghani M 2011 Type 2 diabetes can be prevented with early pharmacological intervention. *Diabetes Care* 34 Suppl 2:S202-S209
- DeFronzo RA, Abdul-Ghani MA 2011 Preservation of beta-cell function: the key to diabetes prevention. *J Clin Endocrinol Metab* 96:2354-2366
- Derosa G, Gaddi AV, Piccinni MN et al. Antithrombotic effects of rosiglitazone-metformin versus glimepiride-metformin combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome. *Pharmacotherapy*. 2005; 25:637-645.
- Derosa G, Maffioli P, Salvadeo SA et al. Exenatide versus glibenclamide in patients with diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2010; 12:233-240.
- Diabetes Prevention Program Research Group. The prevalence of retinopathy in impaired glucose tolerance and recent-onset diabetes in the diabetes prevention program. *Diabet Med* 2007;24:137–44
- Diabetes Prevention Program Research Group. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* 2009;374:1677-86.
- Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the Incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.

Dormandy J, Charbonnel B, Eckland D, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macro-Vascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279-89.

Droumaguet C, Balkau B, Simon D, et al. Use of HbA1c in predicting progression to diabetes in French men and women: data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR). *Diabetes Care* 2006;29(7):1619–25

Dubas TC, Johnson WC, Siegal AM. Metformin induces lactic acidosis: potentiation by ethanol. *Res Comm Chem Pathol Pharmacol* 1981; 33: 21-30.

Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39.

Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B et al. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology*. 2011;141:150-156.

Emslie-Smith AM, Boyle DI, Evans JM, Sullivan F, Morris AD;DARTS/MEMO Collaboration. Contraindications to metformin therapy in patients with type 2 diabetes: a population-based study of adherence to prescribing guidelines. *Diabet Med* 2001; 18, 483-488.

Eurich DT, McAlister FA, Blackburn DF. Benefits and harms of antidiabetic agents in patients with diabetes and heart failure: systematic review. *BMJ* 2007; 33: 497-507.

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;11:157-166.

Filozof C, Gautier J-F. A comparison of efficacy and safety of vildagliptin and gliclazide in combination with metformin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone: a 52-week, randomized study. *Diabet Med* 2010;27:318-26.

Filozof C, Schwartz S, Foley J. Effect of vildagliptin as add-on therapy to a low-dose metformin. *World J Diabetes* 2010;1:19-26.

Ford ES, Zhao G, Li C. Prediabetes and the risk for cardiovascular disease: a systematic review of the evidence. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(13):1310–7.

Fox CS, Larson MG, Leip EP, Meigs JB, Wilson PW, Levy D. Glycemic status and development of kidney disease: the Framingham Heart Study. *Diabetes Care* 2005; 28: 2436–40.

Gabir MM, Hanson RL, Dabelea D, et al. Plasma glucose and prediction of microvascular disease and mortality. *Diabetes Care* 2000;23:1113–8.

Gale E. Newer insulins in type 2 diabetes. *BMJ* 2012; 345:e4611.

Gallwitz B, Guzman J, Dotta F, et al. Exenatide twice daily versus glimepiride for prevention of glycaemic deterioration in patients with type 2 diabetes with metformin failure (EUREXA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2012;379:2270-78.

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;380:475-483.

- Gangji AS, Cukierman T, Gerstein HC et al. A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin. *Diabetes Care*. 2007; 30:389-394
- Garber A, Klein E, Bruce S et al. Metformin-glibenclamide versus metformin plus rosiglitazone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy. *Diabetes Obes Metab*. 2006; 8:156-163.
- Gerich J, Raskin P, Jean-Louis L et al. PRESERVE- β Two-year efficacy and safety of initial combination therapy with nateglinide or glyburide plus metformin. *Diabetes Care* 2005; 28: 2093-2099
- Gerstein HC, Mann JFE, Yi Q, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001;286:421–6.
- Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Diaz R, Jung H, Maggioni AP, Pogue J, Probstfield J, Ramachandran A, Riddle MC, Ryden LE, Yusuf S. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367:319-328
- Gier B, Matveyenko AV, Kirakossian D et al. Chronic GLP-1 receptor activation by exendin-4 induces expansion of pancreatic duct glands in rats and accelerates formation of dysplastic lesions and chronic pancreatitis in the Kras(G12D) mouse model. *Diabetes*. 2012;61:1250-1262.
- Gier B, Butler PC, Lai CK et al. Glucagon like peptide-1 receptor expression in the human thyroid gland. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:121-131.
- Göke B, Gallwitz B, Eriksson J, et al. Saxagliptin is non-inferior to glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: a 52-week randomised controlled trial. *Int J Clin Pract* 2010;64:1619-1631.
- Goldner MG, Knatterud GL, Prout TE. Effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. 3. Clinical implications of UGDP results. *JAMA*. 1971; 218:1400-1410.
- Goodman M, Thurston H, Penman J. Efficacy and tolerability of vildagliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy. *Horm Metab Res* 2009;41:368-373.
- Gooßen K, Gräber S. Longer term safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2012; 14:1061–1072
- Guan Y, Hao C, Cha DR et al. Thiazolidinediones expand body fluid volume through PPAR gamma stimulation of ENaC-mediated renal salt absorption. *Nat Med*. 2005; 11:861-866
- Hamann A, Garcia-Puig J, Paul G et al. Comparison of fixed-dose rosiglitazone/metformin combination therapy with sulphonylurea plus metformin in overweight individuals with Type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2008; 116:6-13.
- Hegedüs L, Moses AC, Zdravkovic M et al. GLP-1 and calcitonin concentration in humans: lack of evidence of calcitonin release from sequential screening in over 5000 subjects with type 2 diabetes or nondiabetic obese subjects treated with the human GLP-1 analog, liraglutide. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96:853-860.
- Heine R, Van Gaal L, Mihm M, et al. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2005;143:559-569.

- Hemmelgarn BR, Manns BJ, Lloyd A, et al. Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. *JAMA* 2010;303:423–9.
- Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, et al. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Jun 15;(6):CD008143. doi: 10.1002/14651858.CD008143.pub2. Review.
- Hemmingsen B, Christensen L, Wetterslev J, et al. Comparison of metformin and insulin versus insulin alone for type 2 diabetes: systematic review of randomised clinical trials with meta-analyses and trial sequential analyses. *BMJ* 2012; 344:e1771.
- Hermansen K, Kipnes M, Luo E, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. *Diab Ob Metab* 2007;9:733–745.
- Holman RR, Paul SK, Bethel A et al. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1-13.
- Holman R, Farmer A, Davies M, et al. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;361:1736-47.
- Holstein A, Nahrwold D, Hinze S, Egberts EH. Contraindications to metformin therapy are largely disregarded. *Diabet Med* 1999; 16: 692-696.
- Holstein A, Stumvoll M. Contraindications can damage your health—is metformin a case in point? *Diabetologia* 2005; 48: 2454-2459.
- Home PD, Jones NP, Pocock SJ et al. RECORD Study Group. Rosiglitazone RECORD study: glucose control outcomes at 18 months. *Diabet Med.* 2007; 24:626-634.
- Idris I, Warren G, Donnelly R. Association between thiazolidinedione treatment and risk of macular edema among patients with type 2 diabetes. *Arch Intern Med.* 2012; 172: 1005-1011
- Infospot Geneesmiddelen: het gebruik van antidiabetica. RIZIV april 2010.
- International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009;32(7):1327–34
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. *Diabetes care* 2012 Jun;35(6):1364-79.
- Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin M et al. Individualizing Glycemic Targets in Type 2 Diabetes Mellitus: Implications of Recent Clinical Trials. *Ann Intern Med* 2011; 154:554-559.
- Jaarrapporten RIZIV, deel 6 Statistische gegevens.
- Jehle P, Micheler C, Jehle D, et al. Inadequate suspension of neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in pens. *Lancet* 1999;354:1604-7.
- Jia W, Gao X, Pang C, et al. Prevalence and risk factors of albuminuria and chronic kidney disease in Chinese population with type 2 diabetes and impaired glucose regulation: Shanghai Diabetic Complications Study (SHDCS). *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3724–31.

- Josephkuty S, Potter JM,. Comparison of tolbutamide and metformin in elderly diabetic patients. *Diabetic Med* 1990; 7: 510-514.
- Kahn SE, Haffner SM, Heise MA et al. ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med*. 2006; 355: 2427-2443
- Kamber N, Davis WA, Bruce DG, Davis TM. Metformin and lactic acidosis in an Australian community setting: the Fremantle Diabetes Study. *Med J Aust*. 2008; 188: 446-449.
- Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;344:e1369.
- Kelly T, Bazzano L, Fonseca V, et al. Systematic review: glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2009;151:394-403.
- Kendall D, Riddle M, Rosenstock J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care* 2005;28:1083-1091.
- Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N et al. Diabetes in Older Adults. *Diabetes Care* published ahead of print October 25, 2012, doi:10.2337/dc12-1801
- Knight PV, Semple CG, Kesson CM. The use of metformin in the elderly patient. *J Clin Exp Gerontol* 1986; 8: 51-58.
- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM 2002 Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 346:393-403
- Lalau JD, Race JM. Lactic acidosis and metformin therapy: searching for a link with metformin in reports of 'metformin-associated lactic acidosis'. *Diabetes Obes Metab* 2001; 3: 195-201.
- Lalau JD, Vermersch A, Hary L, et al. Type 2 diabetes in the elderly: an assessment of metformin (metformin in the elderly). *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1990; 28: 329-332.
- Lasserson DS, Glasziou P, Perera R, Holman RR, Farmer AJ. Optimal insulin regimens in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *Diabetologia* 2009;52:1990-2000.
- Levitan EB, Song Y, Ford ES, et al. Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 2005; 293:194–202.
- Maedler K, Carr RD, Bosco D et al. Sulfonylurea induced beta-cell apoptosis in cultured human islets. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90:501-506
- Martin CK, Gupta AK, Smith SR et al. Effect of pioglitazone on energy intake and ghrelin in diabetic patients. *Diabetes Care*. 2010; 33:742-744
- Masoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y et al. Thiazolidinediones, metformin, and outcomes in older patients with diabetes and heart failure: an observational study. *Circulation* 2005; 111: 583-590.
- Matthews D, Charbonnel B, Hanefeld M, et al. Long-term therapy with addition of pioglitazone to metformin compared with the addition of gliclazide to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, comparative study. *Diabetes Metab Res Rev* 2005;21:167-174.

- Matthews D, 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;12:780-789.
- McCormack J, Johns K, Tildesley H. Metformin's contraindications should be contraindicated. *CMAJ* 2005; 173: 502-504.
- McIntosh B, Cameron C, Singh SR, Yu C, Ahuja T, Welton NJ, Dahl M. Second-line therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a systematic review and mixed-treatment comparison meta-analysis. *Open Med* 2011;5(1):e35-e48.
- Melsom T, Mathisen UD, Ingebretsen OC, et al. Impaired fasting glucose is associated with renal hyperfiltration in the general population. *Diabetes Care* 2011; 34: 1546–51.
- Milman S, Crandall JP. Mechanisms of vascular complications in prediabetes. *Med Clin N Am* 2011; 95: 309-325
- Moen MF, Zhan M, Hsu VD et al. Frequency of hypoglycemia and its significance in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009; 4:1121-1127.
- Mullan RJ, Montori VM, Shah ND et al. The diabetes mellitus medication choice decision aid: a randomized trial. *Arch Intern Med*. 2009; 169:1560-1568.
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. ADA, EASD. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the ADA and the EASD. *Diabetes Care* 2009; 32: 193-203.
- Nauck M, Frid A, Hermansen K, et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. *Diabetes Care* 2009;32:84-90.
- Nauck M, Meininger G, Sheng D, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:194-205.
- NICE National institute for Health and Clinical Excellence. The management of type 2 diabetes: 2010 NICE Guidelines (Internet).
- Nye JN, Herrington WG. Metformin: the safest hypoglycaemic agent in chronic kidney disease? *Nephron Clin Pract* 2011; 118: c380-c383.
- ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *New Engl J Med* 2012;367:319-28.
- Pan C, Xing X, Han P, et al. Efficacy and tolerability of vildagliptin as add-on therapy to metformin in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:737-744.
- Panzer C, Lauer M, Brieke A, et al. Association of fasting plasma glucose with heart recovery in healthy adults. *Diabetes* 2002;51:803–7.
- Patil HR, Al Badarin FJ, Al Shami HA et al. Meta-analysis of effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2012; 110:826-833.

- Pfützner A, Schöndorf T, Tschöpe D, et al. PIOfix-study: effects of pioglitazone/metformin fixed combination in comparison with a combination of metformin with glimepiride on diabetic dyslipidemia. *Diabetes Technol Ther* 2011;13:637-43.
- Phung. O. Effect of Noninsulin Antidiabetic Drugs Added to Metformin Therapy on Glycemic Control, Weight Gain, and Hypoglycemia in Type 2 Diabetes. *JAMA*, 2010. Vol 303, No. 14
- Phung OJ, Baker WL, Tongbram V, Bhardwaj A, Coleman CI 2012 Oral antidiabetic drugs and regression from prediabetes to normoglycemia: a meta-analysis. *Ann Pharmacother* 46:469-476
- Plantinga LC, Crews DC, Coresh J, et al. Prevalence of chronic kidney disease in US adults with undiagnosed diabetes or prediabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:673–82.
- Pratley R, Nauck M, Bailey T, et al. Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial. *Lancet* 2010;375:1447-1456.
- Pratley R, Nauck M, Bailey T, et al. One year of liraglutide treatment offers sustained and more effective glycaemic control and weight reduction compared with sitagliptin, both in combination with metformin, in patients with type 2 diabetes: a randomised, parallel-group, open-label trial. *Int J Clin Pract* 2011;65:397-407.
- Putz Z, Tabak AG, Toth N, et al. Noninvasive evaluation of neural impairment in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 2009;32:181–3.
- Rajala U, Laakso M, Qiao Q, et al. Prevalence of retinopathy in people with diabetes, impaired glucose tolerance, and normal glucose tolerance. *Diabetes Care* 1998;21:1664– 9
- Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, et al. Pioglitazone does not enhance the effectiveness of lifestyle modification in preventing conversion of impaired glucose tolerance to diabetes in Asian Indians: results of the Indian Diabetes Prevention Programme-2 (IDPP-2). *Diabetologia* 2009;52:1019-1026.
- Ramachandran A, Snehalatha C 2011 Diabetes prevention programs. *Med Clin North Am* 95:353-72, viii
- Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, et al. The indian diabetes prevention programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia* 2006;49:289-297.
- Rao AD, Kuhadiya N, Reynolds K et al. Is the combination of sulfonylureas and metformin associated with an increased risk of cardiovascular disease or all-cause mortality? a meta-analysis of observational studies. *Diabetes Care*. 2008; 31: 1672-1678
- Raz I, Wilson P, Strojek K, et al. Effects of prandial versus fasting glycemia on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: the HEART2D trial. *Diabetes Care* 2009;32:381.
- Roberts VL, Stewart J, Issa M et al. Triple therapy with glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by metformin and a thiazolidinedione: results of a 30-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin Ther* 2005; 27:1535-1547
- Rosenstock J, Sugimoto D, Strange P, et al. Triple therapy in type 2 diabetes: insulin glargine or rosiglitazone added to combination therapy of sulfonylurea plus metformin in insulin-naive patients. *Diabetes Care* 2006;29:554 – 559.

Roumie CL, Hung AM, Greevy RA et al. Comparative effectiveness of sulfonylurea and metformin monotherapy on cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2012; 157:601-610.

Roussel R, Travert F, Pasquet B, et al; Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry Investigators. Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1892-1899.

Rubin RR. Adherence to pharmacologic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Med.* 2005 May;118 Suppl 5A:27S-34S

Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, et al. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2009;52:2046-2055.

Sacks DB. A1C versus glucose testing: a comparison. *Diabetes Care* 2011;34:518-23

Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 4: CD002967.

Scale T, Harvey JN. Diabetes, metformin and lactic acidosis. *Clin Endocrinol* 2011; 74: 191-196.

Scheen AJ, Charpentier G, Ostgren CJ et al. Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin compared with sitagliptin in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev.* 2010; 26:540-549.

Schramm TK, Gislason GH, Vaag A et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J.* 2011; 32:1900-1908.

Schwarz PE, Greaves CJ, Lindstrom J, Yates T, Davies MJ 2012 Nonpharmacological interventions for the prevention of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 8:363-373

Seck T, Nauck M, Sheng D, Sunga S et al. Sitagliptin Study 024 Group. Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study. *Int J Clin Pract.* 2010 ; 64:562-576.

Selvin E, Steffes MW, Zhu H, et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med* 2010;362:800–11.

Shah ND, Mullan RJ, Breslin M et al. Translating comparative effectiveness into practice: the case of diabetes medications. *Med Care.* 2010;48 (6 Suppl): S153-S158.

Shaw J. Diagnosis of prediabetes. *Med Clin N Am* 2011; 95: 341-352

Singelton JR, Smith AG, Bromberg MB. Increased prevalence of impaired glucose tolerance in patients with painful sensory neuropathy. *Diabetes Care* 2001;24:1448–53.

Singleton JR, Smith AG. Neuropathy associated with prediabetes: what is new in 2007? *Curr Diab Rep* 2007;6:420–4.

- Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO. Intensive Glycemic Control and the Prevention of Cardiovascular Events: Implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials. *Diabetes Care* 2009; 32: 187-192.
- Stades AM, Heikens JT, Erkelens DW, Holleman F, Hoekstra JB. Metformin and lactic acidosis: cause or coincidence? A review of case reports. *J Intern Med* 2004; 255: 179-18.
- Strowig S, Raskin P. Combination therapy using metformin or thiazolidinediones and insulin in the treatment of diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2005;7:633 – 641.
- Sumner CJ, Sheth S, Griffin JW, et al. The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. *Neurology* 2003;60:108–11.
- Tabak AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet* 2012; 379: 2279-2290.
- Tapp RJ, Zimmet PZ, Harper CA, et al. Diagnostic thresholds for diabetes: the association of retinopathy and albuminuria with glycaemia. *Diabetes Res Clin Pract* 2006;73:315–21
- Taskinen M-R, Rosenstock J, Tamminen I, et al. Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:65-74.
- The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:2545-59.
- Tsapas A, Matthews DR. N of 1 trials in diabetes: making individual therapeutic decisions. *Diabetologia*. 2008; 51:921-925.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65.
- Umpierrez G, Issa M, Vlahjic A. Glimepiride versus pioglitazone combination therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: results of a randomized clinical trial. *Curr Med Res Opin*. 2006; 22:751-759.
- Ussher JR and Drucker DJ. Cardiovascular Biology of the Incretin System. *Endocrine Reviews* 2012; 33: 187-215
- Van de Castele M. Cijfers over het gebruik van antidiabetische geneesmiddelen. Consensusvergadering RIZIV 29 november 2012.
- Van Leiden HA, Dekker JM, Moll AC, et al. Risk factors for incident retinopathy in a diabetic population, the Hoorn study. *Arch Ophthalmol* 2003;121:245–51
- Van Onzenoort. Therapietrouw. *Geneesmiddelenbulletin* 2012; 5:49-55.
- Vilsboll T, Rosenstock J, Yki-Järvinen H, et al. Efficacy and safety of sitagliptin when added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2010;12:167 – 177

- Vincent AM, Hinder LM, Pop-Busui R, et al. Hyperlipidemia: a new therapeutic target for diabetic neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2009;14:257–67.
- Wahba IM, Mak RH. Obesity and obesity-initiated metabolic syndrome: mechanistic links to chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2(3):550–62.
- Waugh N, Cummins E, Royle P, et al. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2010;14:1-248.
- Wing RR, Lang W, Wadden TA et al. Look AHEAD Research Group. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011; 34:1481-1486.
- Wong TY, Barr ELM, Tapp RJ, et al. Retinopathy in persons with impaired glucose metabolism: the Australian Diabetes Obesity Lifestyle (AusDiab) Study. *Am J Ophthalmol* 2005;140:1157–9
- Wong TY, Duncan BB, Hill Golden S, et al. Associations between the metabolic syndrome and retinal microvascular signs: the atherosclerosis risk in communities study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:2949–54
- Wong TY, Mitchell P. Hypertensive retinopathy. *N Engl J Med* 2004;351:2310–7
- Yang W, Pan C, Tou C, et al. Efficacy and safety of saxagliptin added to metformin in Asian people with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 94: 217-24.
- Yki-Järvinen H. The PROactive study: some answers, many questions. *Lancet*. 2005 ; 366:1241-1242
- Yki-Järvinen H, Ryysy L, Nikkilä K, et al. Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;130:389–396.
- Zhang X, Gregg EW, Williamson DF, et al. A1C level and future risk of diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2010; 33:1665-73
- Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, et al. Prevalence of polyneuropathy in prediabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy. *Diabetes Care* 2008;31:464–9.
- Zinman B, Gerich J, Buse JB et al. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care* 2009; 32:1224-1230.