INAMI-RIZIV

Consensusvergadering - 17 november 2016

Het rationeel gebruik van de GLP-1 receptoragonisten bij type 2-diabetes

Réunion de consensus - 17 novembre 2016

L'usage rationnel des agonistes du récepteur du GLP-1 en cas de diabète de type 2

.be

Inhoudsopgave

Voorwoord 2

Samenstelling organisatiecomité, bibliografiegroep en jury 7

Methodologie 11

Wetenschappelijk programma 31

Teksten van de deskundigen 39

Sommaire

Préface 4

Composition du comité d'organisation, groupe bibliographique et jury 7

Méthodologie 11

Programme scientifique 31

Textes des experts 39

Voorwoord

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 deskundigen. Deze consensusvergadering is ondertussen de 36ste in de reeks en richt zich op het rationeel gebruik van de GLP-1 receptoragonisten bij de behandeling van type 2-diabetes in de ambulante zorg.

Voorgaande consensusvergaderingen hebben reeds de behandeling van type 2-diabetes aan bod laten komen. Meer bepaald de vergadering van 29 mei 2008 die betrekking had op “het efficiënt gebruik van insulines, in monotherapie en/of in associatie met andere orale antidiabetica, in de behandeling van diabetes”. Op 29 november 2012 had de consensusvergadering betrekking op het volgende onderwerp “medicamenteuze behandeling van type 2-diabetes in de eerste lijn”. De huidig geplande consensusvergadering van 17 november 2016 zal de hoger beschreven onderwerpen niet meer aansnijden maar zal specifiek handelen over de rationele plaats van de recent geïntroduceerde GLP-1 (glucagon-like peptide-1) receptoragonisten in de behandeling van type 2-diabetes.

Na een opfrissing van de algemene doelstellingen van de behandeling van een volwassen patiënt met type 2-diabetes, zal in tweede instantie een stand van zaken verschaft worden van de huidige wetenschappelijke gegevens omtrent de te hanteren metabole therapeutische doelen, meer bepaald op het vlak van glycemische controle. We zullen, in het kader van een algoritme voor een glycemie-verlagende behandeling, in detail de nodige aanpassingen bespreken die doorgevoerd moeten worden op basis van patiëntenkenmerken zoals leeftijd, duur van diabetes, aanwezigheid van comorbiditeiten, verminderde nierfunctie, overgewicht).

Vervolgens presenteren we de verschillende GLP-1 receptoragonisten die beschikbaar zijn op de Belgische markt, met vermelding van eventuele verschillen in termen van terugbetaling. Daarna zullen we de beschikbare evidentie omtrent de werkzaamheid en veiligheid/tolerantie van deze farmaca bespreken, in vergelijking met andere behandelingen, om aldus beter het potentieel van deze GLP-1 receptoragonisten in een rationele therapeutische strategie voor type 2-diabetes te bepalen.

Tenslotte sluiten we de consensusvergadering af met een analyse van de toekomstperspectieven in dit domein.

Net als de vorige consensusvergaderingen die door het RIZIV en het CEG werden georganiseerd, spitst deze consensusvergadering zich vooral toe op de eerstelijnsgezondheidszorg maar deze consensusvergadering richt zich, gezien het onderwerp, ook op de diabetologen om aldus een betere samenwerking tussen de verschillende gezondheidsniveaus tot stand te brengen. De diagnostische evaluaties of opvolging van behandelingen die in een ziekenhuisomgeving moeten worden verricht, zullen derhalve niet aan bod komen.

Bepaalde onderwerpen zullen bewust niet worden aangesneden wegens tijdsgebrek. Bepaalde aspecten zullen dus niet aan bod komen tijdens de voordrachten door de sprekers. Dit is echter niet de beslissing van een individuele spreker maar een beslissing van het organisatiecomité op basis van praktische haalbaarheid van literatuurstudie en programmatie. Tenslotte dient men ook rekening te houden met het feit dat de literatuurstudie twee maanden voor de consensusvergadering wordt afgesloten waardoor zeer recente publicaties soms niet opgenomen zijn in het literatuuroverzicht. Dergelijke publicaties kunnen, indien nodig, wel aan bod komen tijdens de voordrachten van de deskundigen (of aangekondigd indien nog niet verschenen op het moment van de consensusvergadering).

Methodologie

De consensusvergaderingen van het CEG worden georganiseerd volgens een welbepaalde methodologie. Een consensusvergadering is een methode die tot doel heeft medische en professionele richtlijnen op te stellen voor het vastleggen van een consensueel standpunt in een debat over een medische procedure met als uiteindelijke doelstelling de verbetering van de kwaliteit van de geneeskundige verzorging. Een multidisciplinaire jury stelt consensusconclusies op als antwoord op een aantal vragen. Daarbij baseert de jury zich enerzijds op een uitgebreid literatuuronderzoek dat opgemaakt wordt door een onafhankelijke bibliografiegroep, en anderzijds op uiteenzettingen van experten, die de gegevens van de literatuur toelichten en aanvullen. De deskundigen moeten de waaier en de diversiteit aan meningen die over het thema bekend zijn, weergeven.

Ten slotte vindt er een debat plaats, waarin elke deelnemer (juryleden en publiek) de kans krijgt zijn standpunt naar voor te brengen. De jury trekt zich daarna terug om in volle onafhankelijkheid een antwoord te formuleren op de voorliggende vragen. De jury legt deze antwoorden binnen een redelijke termijn neer in een rapport waarvan de conclusies “praktisch” moeten zijn en “rechtstreeks in de klinische praktijk moeten worden geïntegreerd”.

Deze specifieke methodologie werd gekozen om het maximum aan beschikbare evidentie te kunnen opnemen in de consensusbesluiten van de jury rekening houdende met het advies van de klinisch deskundigen in het besproken domein. De multidisciplinaire samenstelling en de onafhankelijkheid van de jury garanderen relevante conclusies voor de klinische praktijk in het kader van de gekozen aanpak. Het gevolg van deze werkwijze kan zijn dat de conclusies die uit deze consensusconferenties voortkomen, kunnen afwijken van richtlijnen of aanbevelingen die volgens een andere methodologie tot stand zijn gekomen.

Dankbetuigingen

Het organisatiecomité van deze consensusvergadering heeft, met de medewerking van al zijn leden, deze vergadering zo goed mogelijk voorbereid zodat een antwoord mogelijk is op de vragen in de dagelijkse praktijk. De precieze vragen die aan de jury gesteld worden, gaan eveneens in die richting.

Met dank aan iedereen voor de inspanningen om deze consensusvergadering te doen slagen.

Prof. Dr. Guy Hans
Voorzitter van het organisatiecomité van deze consensusvergadering

Préface

Une des missions du Comité d'évaluation de la pratique médicale en matière de médicaments (CEM) est d'organiser deux fois par an une réunion de consensus. Ces réunions ont pour but d'évaluer la pratique médicale en matière de traitements médicamenteux dans un domaine particulier, par rapport aux autres prises en charge possibles, et d'apporter une synthèse des preuves actuelles et des avis des experts dans ce domaine précis. Cette réunion de consensus est la 36e dans la série et concerne l'usage rationnel des agonistes du récepteur du GLP-1 en cas de diabète de type 2.

De précédentes réunions de consensus ont concerné le traitement du diabète de type 2 : la réunion du 29 mai 2008 concernait « L'usage efficient des insulines, en monothérapie ou en association avec des antidiabétiques oraux, dans le traitement du diabète » et celle du 29 novembre 2012 « La prise en charge médicamenteuse efficiente du diabète de type 2 en première ligne de soins ». Cette conférence de consensus du 17 novembre 2016 ne reprendra pas ces sujets mais tentera d'établir la place rationnelle de ces nouveaux médicaments destinés à traiter le diabète que sont les agonistes des récepteurs du GLP-1 (glucagon-like peptide-1).

Après un rappel des objectifs généraux d'un traitement d'un patient adulte présentant un diabète de type 2 et des approches à prendre en compte, nous (re)préciserons les données actuelles concernant les objectifs thérapeutiques métaboliques, particulièrement en matière de contrôle glycémique. Nous détaillerons, dans le cadre d'un algorithme d'un traitement hypoglycémiant, les modulations nécessaires selon les caractéristiques du patient (son âge, sa fragilité, la durée de son diabète, la présence de comorbidités, l'altération de sa fonction rénale, son surpoids).

Nous présenterons ensuite les différents médicaments agonistes du récepteur du GLP-1 actuellement disponibles sur le marché belge, en précisant les différences éventuelles pour leurs conditions de remboursement. Nous discuterons ensuite les données concernant leur efficacité et leur sécurité/tolérance versus autres traitements pour mieux déterminer leur place potentielle dans un stratégie thérapeutique rationnelle du diabète de type 2.

Nous terminerons par une synthèse ouverte sur les perspectives futures.

Comme les précédentes réunions de consensus organisées par l'INAMI et la CEM, celle-ci cible surtout la première ligne de soins, mais aussi, au vu du sujet, les diabétologues, afin d'améliorer la collaboration entre tous les prescripteurs de ce type de médicament. Les évaluations diagnostiques ou le suivi des traitements qui doivent être effectués dans un cadre hospitalier ne sont donc pas abordés.

Certains sujets ne seront volontairement pas abordés, faute de temps. Certains aspects ne seront donc pas abordés par les orateurs lors de leurs exposés. Cette limite n'est pas leur décision mais celle du Comité d'organisation et elle est liée à des questions de faisabilité pour l'étude de la littérature et la programmation de ce consensus. Enfin, soulignons que l'étude de la littérature est clôturée au moins deux mois avant la réunion de consensus, si bien que des publications plus récentes ne figurent pas dans la synthèse de la littérature, mais seront, si nécessaire, présentées et commentées par les experts orateurs (ou annoncées si non publiées au jour de la réunion).

Méthodologie

Les réunions de consensus de la CEM sont organisées selon une méthodologie bien précise. Une conférence de consensus est une méthode visant à élaborer des directives médicales et professionnelles qui ont pour but de définir une position consensuelle dans une controverse relative à une procédure médicale, l'objectif final étant d'améliorer la qualité des soins de santé. Un jury multidisciplinaire rédige des conclusions de consensus en réponse à certaines questions. A cet effet, le jury se base d'une part sur une large revue de la littérature effectuée par un groupe bibliographique indépendant et d'autre part, sur des exposés faits par des experts qui éclairent et complètent la littérature. Les experts doivent refléter l'éventail et la diversité des opinions connues sur le sujet.

Finalement, un débat a lieu, durant lequel chaque participant (du jury comme du public) a l'occasion d'exposer son point de vue. Ensuite, le jury se retire afin de formuler, en toute indépendance, une réponse aux questions posées. Dans un délai raisonnable, le jury consigne ses réponses dans un rapport dont les conclusions doivent être « pratiques, directes à l'égard des implications cliniques ».

Cette méthodologie spécifique a été choisie afin de retrouver un maximum de preuves dans les conclusions de consensus rédigées par le jury, tout en prenant en compte l'avis des experts cliniciens dans le domaine débattu. La composition multidisciplinaire et l'indépendance du jury garantissent par ailleurs des conclusions pertinentes pour la pratique clinique dans le cadre de la démarche choisie. Cette méthode de travail peut entraîner une divergence entre les conclusions qui découlent de ces conférences de consensus et des directives ou recommandations formulées à l'issue d'une autre démarche méthodologique.

Remerciements

Le comité d'organisation du présent consensus a, avec la collaboration efficace de tous ses membres, préparé au mieux cette réunion pour qu'elle puisse répondre aux questions de la pratique quotidienne. Les questions précises posées au jury vont également dans ce sens.

Que chacun soit remercié pour l'investissement placé dans la réussite de ce consensus.

Prof. Dr Guy Hans
Président du Comité d'organisation de cette réunion de consensus.

Samenstelling organisatiecomité, bibliografiegroep en jury

Composition du comité d'organisation, groupe bibliographique et jury

Samenstelling organisatiecomité, bibliografiegroep en jury

Organisatiecomité

Voorzitter: Guy Hans
Secretaris: Herman Beyers (RIZIV)
Deskundigen: Chantal Mathieu, Martin Buysschaert
Vertegenwoordigers bibliografiegroep: Bérengère Couneson, Griet Goesaert, Natasja Mortier
Voorzitter van de jury: Ivan Leunckens
Lid CEG: Francis Heller, Kris Van haecht
RIZIV : Pierre Chevalier

Bibliografiegroep

vzw Farmaka asbl + Leescomité (Gilles Henrard (ULg), Paul Van Crombrugge (OLV Aalst), Michel Vanhaeverbeek (CHU Charleroi), Johan Wens (UA))

Jury

Vertegenwoordigers van de artsen

- Ivan Leunckens (huisarts) Voorzitter
- Thibault Richard (specialist) Vicevoorzitter
- Jos Tits (specialist)
- Marie-Anne van Bogaert (huisarts)
- Ann Verhaegen (specialist)
- Catherine Veys (huisarts)

Vertegenwoordigers van de verzekeringsinstellingen

- Bernard Debbaut
- Anne Vergison

Vertegenwoordigers van de apothekers

- Daniel Duh
- Magali Van Steenkiste

Vertegenwoordigers van de paramedici

- Dominique Antoine
- Nadine Van Campenhout

Vertegenwoordigers van het publiek

- Stijn Deceukelier
- Nicole Pirotte

Composition du comité d'organisation, groupe bibliographique et jury

Comité d'organisation

Président : Guy Hans
Secrétaire : Herman Beyers (INAMI)
Experts : Chantal Mathieu, Martin Buysschaert
Représentants du groupe bibliographique : Bérengère Couneson, Griet Goesaert, Natasja Mortier
Président du jury : Ivan Leunckens
Membre du CEM : Francis Heller, Kris Van haecht
INAMI : Pierre Chevalier

Groupe bibliographique

vzw Farmaka asbl + Comité de lecture (Gilles Henrard (ULg), Paul Van Crombrugge (OLV Aalst), Michel Vanhaeverbeek (CHU Charleroi), Johan Wens (UA))

Jury

Représentants des médecins

- Ivan Leunckens (médecin généraliste) Président
- Thibault Richard (spécialiste) Vice-président
- Jos Tits (spécialiste)
- Marie-Anne van Bogaert (médecin généraliste)
- Ann Verhaegen (spécialiste)
- Catherine Veys (médecin généraliste)

Représentants des organismes assureurs

- Bernard Debbaut
- Anne Vergison

Représentants des pharmaciens

- Daniel Duh
- Magali Van Steenkiste

Représentants des paramédicaux

- Dominique Antoine
- Nadine Van Campenhout

Représentants du public

- Stijn Deceukelier
- Nicole Pirotte

Methodologie

Méthodologie

Methodologie

Het koninklijk besluit van 6 december 1994 houdende oprichting van een **Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen (Evaluatiecomité)** bepaalt in artikel 3 dat het comité regelmatig, minstens twee maal per jaar, consensusvergaderingen moet organiseren. Die consensusvergaderingen zijn bedoeld om de medische praktijk inzake geneesmiddelen in een bepaalde sector te evalueren en om aanbevelingen te formuleren ten behoeve van alle voorschrijvende artsen.

Op 27 april 2000 heeft het Evaluatiecomité beslist om de consensusvergaderingen te organiseren volgens de hierna beschreven methodologie. Die methodologie is in grote mate gebaseerd op de tekst “Symposium - A methodology for consensus conferences (A. Durocher, F. Carpentier, P. Dosquet)”.

I. Inleiding

Een consensusvergadering is een methode voor het ontwikkelen van geneeskundige en professionele richtlijnen die een op een consensus berustend standpunt willen innemen in een controverse betreffende een geneeskundige procedure, met als einddoel de verbetering van de kwaliteit van de geneeskundige verzorging.

In de consensusvergaderingmethode stelt een jury zijn richtlijnen op volgens een openbare voorstelling van de rapporten van deskundigen, die de beschikbare kennis samenvat (zie afbeelding). De publieke zitting is zowel een wetenschappelijke conferentie (de wetenschappelijk aangetoonde bewijzen worden voor elk antwoord opgesteld) als een democratisch debat waarin elke deelnemer (de deskundigen en het publiek) de gelegenheid hebben hun standpunt uit te drukken. Tenslotte geeft de interventie van een jury aan de vergadering een gedeeltelijk onpartijdig karakter. De jury stelt achter gesloten deuren de richtlijnen op een zo onafhankelijk en objectief mogelijke manier op door:

- te onderscheiden wat wetenschappelijk bewezen is
- wat aangenomen wordt
- wat de dagelijkse praktijk vormt (1).

Die richtlijnen worden nadien niet meer betwist.

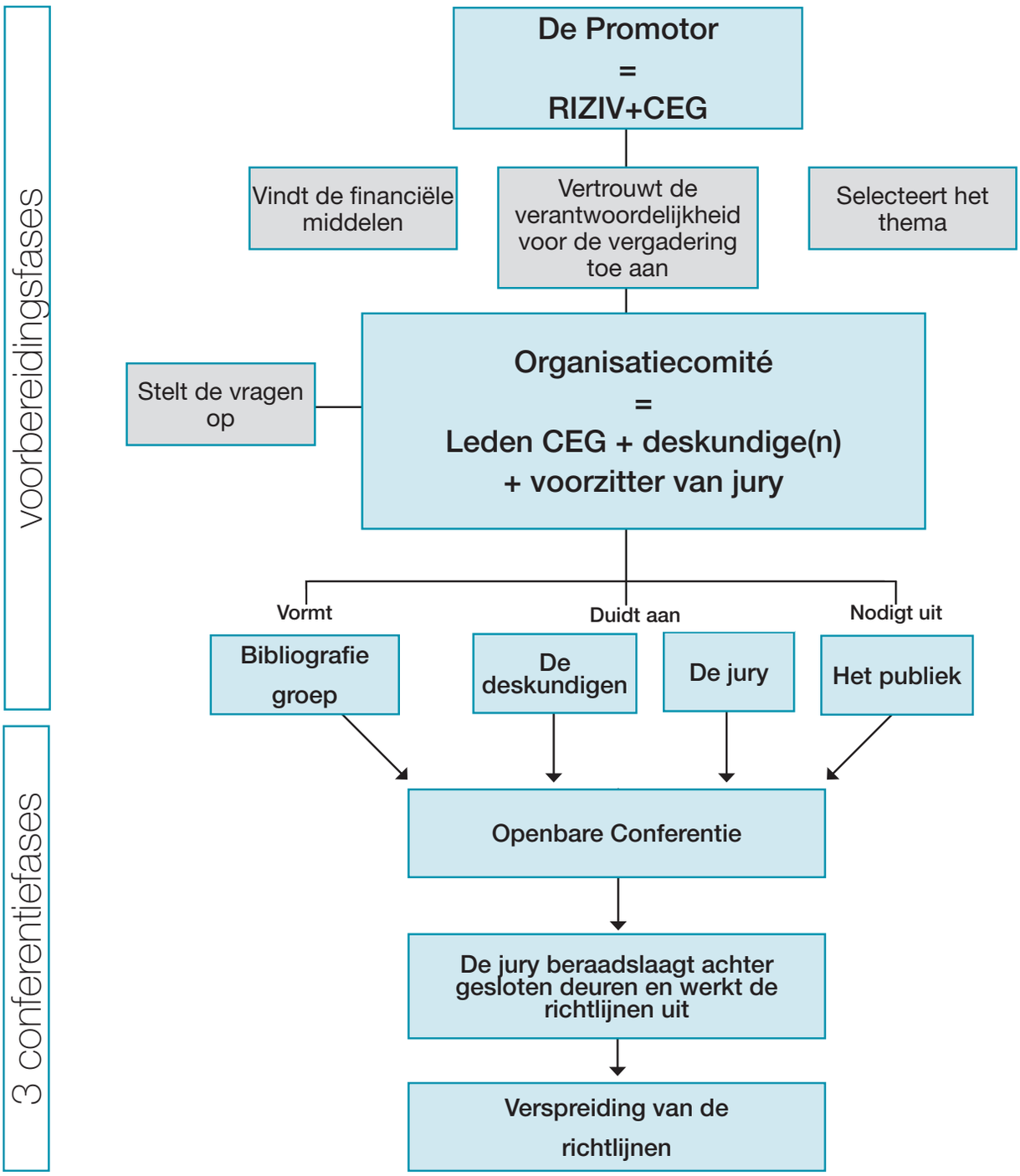
Wanneer is de consensusvergadering-methode geschikt?

- Er is slechts één te behandelen thema dat in vier tot zes precieze vragen kan worden opgesplitst. In zo’n geval kunnen de richtlijnen worden opgesteld binnen de beperkte periode (24-48 uren) waarover de jury beschikt op het einde van het publieke debat;

- Het te behandelen thema is controversieel. Het vereist een publiek debat over de verschillende meningen van de professionelen en het definiëren van een duidelijk standpunt door de professionele gemeenschap;

- De controverse spruit voort uit beschikbare data, die ofwel tegenstrijdig ofwel gedeeltelijk en onvoldoende zijn, en er kunnen (om technische, ethische of tijdsredenen) geen bijkomende onderzoeken worden uitgevoerd.

Organisatie van een consensusvergadering



II. Wie is hierbij betrokken?

1. De promotor

a. Wie is de promotor?

Het RIZIV fungeert als promotor en wordt daarin bijgestaan door het Evaluatiecomité o.a. wat de keuze van het onderwerp en de bepaling van de doelstellingen betreft.

b. Welke is de rol van de promotor?

- De promotor neemt het initiatief, selecteert het thema en bepaalt de doelstellingen.
- De promotor levert de nodige fondsen voor het uitwerken en verspreiden van de richtlijnen en het meten van hun weerslag. De promotor werkt de agenda uit en in het bijzonder de termijnen voor het publiceren van de richtlijnen. De promotor geeft het Organisatiecomité dan volledige vrijheid, zodat het volledig onafhankelijk kan opereren.

2. Het Organisatiecomité

a. Wie is het Organisatiecomité?

Het comité bestaat uit 5-10 leden, waaronder minstens een methodoloog.
Het is volledig onafhankelijk van de promotor.
De leden nemen geen deel aan het werk van de jury.
De voorzitter van de jury wordt door zijn benoeming ook lid van het Organisatiecomité.

Er wordt een Voorzitter aangeduid om de vergaderingen te organiseren en te coördineren.

Voor elke consensusvergadering zal het Evaluatiecomité een aantal leden afvaardigen om te zetelen in het Organisatiecomité. Er zullen eveneens één of meerdere deskundigen die niet tot Evaluatiecomité behoren, worden uitgenodigd om deel uit te maken van het Organisatiecomité.

b. Welke is de rol van het Organisatiecomité?

Het Organisatiecomité:

- bepaalt het te bespreken thema
- bepaalt de vragen en bijkomende vragen, die door de jury moeten worden beantwoord (maximaal zes vragen)
- identificeert alle mogelijke doelstellingen van de richtlijnen
- selecteert de deskundigen, de leden van de jury en van de bibliografiegroep en brengt hen op de hoogte van hun respectievelijke rol
- draagt bij tot het definiëren van een strategie bij het opzoeken van literatuur. Het Organisatiecomité kan een interpretatiemiddel voor de artikels en het bewijsniveau, dat moet worden gebruikt bij het klasseren van artikels en richtlijnen (2-3), voorstellen of opleggen
- beslist welke bijkomende analyses moeten worden uitgevoerd (meta-analyse, analyse van de economische literatuur, van juridische of ethische gegevens)

- definieert de modaliteiten voor het verspreiden van de richtlijnen (welk doelpubliek, welke documenttypes, welke opleidingsvormen? enz.)
- helpt te definiëren welk type van metingen van de invloed voor de richtlijnen zou moeten worden uitgevoerd
- organiseert de vereiste human resources en materiële middelen (secretariaat, documentatiedienst, communicatiedienst, ateliers, computeruitrusting, enz.)
- organiseert het publieke debat.

3. De Jury

a. Wie?

In principe bestaat de jury uit 8 tot 16 leden die gekozen worden uit de volgende personen:

- geneesheren met verschillende beroepspraktijktypes (privé of openbaar, ziekenhuis of niet-ziekenhuis, universitair of niet-universitair) en die tot verschillende, bij het thema betrokken disciplines behoren
- onderzoekers, in het bijzonder onderzoekers in de klinische geneeskunde
- niet-geneeskundigen die professioneel in de gezondheidssector werkzaam zijn met verschillende beroepspraktijktypes
- methodologen
- vertegenwoordigers uit het ethische, economische of wetgevende domein
- vertegenwoordigers van het algemene publiek (patiëntenverenigingen of consumentengroepen) of van de media.

De leden van het Evaluatiecomité krijgen de mogelijkheid om juryleden voor te stellen volgens de volgende verdeling:

- 6 artsen
- 2 vertegenwoordigers van de verzekeringsinstellingen
- 2 apothekers
- 2 verplegers
- 1 vertegenwoordiger van de patiëntenverenigingen.

Het is uiteindelijk het Organisatiecomité die de jury samenstelt.

Het Organisatiecomité moet ervoor zorgen dat de juryleden:

- ervaring hebben met het werken in groep
- geen enkel persoonlijk voordeel van welke aard ook kunnen halen uit hun deelname aan de conferentie en geen financiële belangen hebben die het verloop zouden kunnen beïnvloeden (belangenconflict)
- niet staan op de lijst van de deskundigen die voor de conferentie zijn aangeduid
- geen in het openbaar bekend en geëngageerd standpunt hebben ingenomen over het thema van de conferentie
- geen leden van het Organisatiecomité (met uitzondering van de voorzitter van de jury) of van het Evaluatiecomité zijn.

Bovendien is er van de juryleden discretie vereist tijdens hun deelname aan het verloop van de consensusvergadering. Zij mogen de voorbereidende teksten, die zij voor de openbare vergadering ontvangen, en de tekst van de richtlijnen, vooraleer zij openbaar worden gemaakt, niet bekend maken (vertrouwelijkheidsclausule).

b. De Voorzitter van de jury

De voorzitter van de jury wordt door het Organisatiecomité benoemd.
De voorzitter coördineert de jury.

PROFIEL

De menselijke en wetenschappelijke kwaliteiten van de voorzitter moeten erkend zijn en hij moet een goed gekende personaliteit uit de medische wereld zijn of een professioneel beoefenaar die rechtstreeks bij het thema betrokken is. Hij/zij moet ervaring hebben in het voorzitten van openbare wetenschappelijke vergaderingen en over de vereiste kwaliteiten beschikken om een groep te leiden.

Volledig betrokken moet hij/zij belangstelling hebben voor zowel de evaluatie als het thema van de conferentie. Hij kan enige kennis hebben van het domein waarop het thema van de conferentie betrekking heeft, maar moet niet rechtstreeks betrokken zijn bij een onderzoeksdomein dat door de conferentie bevoorrecht zou kunnen worden.

Zoals de andere leden van de jury moet de voorzitter over het thema van de conferentie geen in het openbaar bekend en gengageerd standpunt hebben ingenomen. Evenmin mag hij een financieel of professioneel belang hebben bij het thema van de conferentie of bij de deelname aan de conferentie (belangenconflict).

c. Welke is de rol van de jury?

De voornaamste functie van de jury is het leveren van een consensustekst - de besluiten en richtlijnen. Deze tekst moet elke vraag op precieze wijze beantwoorden. De jury draagt de rechtstreekse en volledige verantwoordelijkheid voor de inhoud en kwaliteit van de geproduceerde teksten.

Tijdens de voorbereidende vergadering voor de consensusvergadering stelt de jury de procedures op, die de groep voor, tijdens en na de openbare vergadering zal gebruiken:

- **Voor de openbare vergadering** werkt elk jurylid individueel met de teksten die werden uitgewerkt door de bibliografiegroep en de deskundigen. Het Organisatiecomité bezorgt de teksten aan de juryleden.

  De juryleden worden uitgenodigd op een contactvergadering om hen in te lichten over de algemene principes van een consensusvergadering en hun rol daarin.

- **Tijdens de openbare vergadering** zit de voorzitter van de jury alle zittingen voor. Hij/zij coördineert de voorstellingen door de deskundigen en hij zit de discussie met de jury en het aanwezige publiek voor, terwijl hij voor het bespreken van de meest controversiële kwesties volop tijd geeft. Gewoonlijk is de tijd voor discussie minstens gelijk aan de tijd besteed aan de voorstellingen.

  De deskundigen en juryleden zijn bij de presentaties aanwezig en zij nemen deel aan de discussie met het publiek. De jury verzamelt alle informatiegegevens, die worden bezorgd door de deskundigen en het publiek. Tijdens het debat noteert de jury zowel de verschillende punten van overeenstemming en niet-overeenstemming als andere kwesties, zoals de voornaamste lacunes in de huidige kennis, aangezien dit onderzoeksonderwerpen zou kunnen opleveren.

- **Bij de vergadering "achter gesloten deuren"** produceert de jury een tekst die met de geformuleerde vragen rekening houdt. Deze tekst bestaat uit de besluiten en richtlijnen van de conferentie. Soms wordt hij de "korte tekst" genoemd. De jury schrijft ook een andere tekst, de "lange tekst", die de informatie samenvat waarop de jury zijn antwoorden heeft gebaseerd. De "korte tekst" en de "lange tekst" worden soms tot een enkele tekst gecombineerd. De tijd, die aan de jury geven wordt om die teksten te schrijven is beperkt (twee dagen op het einde van de openbare vergadering); het werk is intensief.

- **Aan het einde van de conferentie** wordt de tekst van de richtlijnen bekend gemaakt.

4. De bibliografiegroep

De taak van de bibliografiegroep is objectief analyseren van de literatuur, zonder de resultaten te interpreteren.

De bibliografiegroep omvat 4-6 leden: ervaren schrijvers die een opleiding hebben gehad inzake het analyseren van de medische literatuur en van op evidentie gebaseerde geneeskunde. Ze worden gekozen door het Organisatiecomité.

In het algemeen wordt elk lid van de bibliografiegroep gevraagd de literatuur omtrent een van de vragen op de conferentie zo volledig mogelijk te analyseren. De overzichtsdocumenten worden dan ter herlezing aan het Organisatiecomité voorgelegd. Ze worden minstens twee maanden voor de openbare vergadering ter beschikking van de jury gesteld en ter informatie eveneens naar de deskundigen verzonden. Het analyserende werk, dat op de principes van de literatuuranalyse is gebaseerd (4-16), maakt het mogelijk het niveau van het wetenschappelijk bewijs dat door de literatuur wordt aangebracht te onderkennen.

5. De deskundigen

a. Wie zijn de deskundigen?

Zij worden geselecteerd door het Organisatiecomité.
Zij moeten in het domein van het conferentiethema een bijzondere bekwaamheid bezitten, geruggensteund door werk en recente publicaties.
Zij kunnen ook afkomstig zijn van buiten de wetenschappelijke en medische wereld.

→ De groep deskundigen moet het spectrum en de diversiteit van de gekende opinies terzake weerspiegelen.

b. Welke rol spelen de deskundigen?

Elke deskundige moet een tekst produceren die de informatie verzamelt om een specifieke vraag, geformuleerd door het Organisatiecomité, te beantwoorden.

Die tekst wordt uitgewerkt op basis van eigen ervaringen en van de literatuur.

De teksten moeten minstens een maand voor het openbare debat naar het Organisatiecomité worden teruggestuurd. Het Organisatiecomité verspreidt ze dan onder de juryleden.

De deskundigen stellen hun werk voor tijdens de openbare vergadering en zetten volgens hun opvattingen en overtuigingen hun interpretatie uiteen.

→ De teksten, die werden geproduceerd door de bibliografiegroep, geven een eerste analyse van de gegevens in de literatuur. De teksten van de deskundigen vullen ze aan door een interpretatie te geven van de gegevens, die voortkomt uit praktijk en ervaring

III. De richtlijnen schrijven, verdelen en hun impact meten

1. Het schrijven van de richtlijnen

a. Inhoud van de richtlijnen

Aan het einde van de consensusvergadering schrijft de jury de richtlijnen in antwoord op de gestelde vragen. De consensus weerspiegelt het akkoord, dat werd bereikt door de jury, eenmaal het zijn besluiten en richtlijnen produceert. Het akkoord is niet ipso facto het standpunt van de meerderheid van zij die aan de openbare zitting deelnemen (17-19).

b. Kwaliteitscriteria voor de richtlijnen

De besluiten en richtlijnen moeten:

- algemeenheden vermijden
- in korte, eenvoudige zinnen geschreven zijn
- duidelijk, beknopt, precies, specifiek en goed samengevat zijn
- praktisch zijn, gericht op klinische toepassingen.

c. Bewijsniveau voor de richtlijnen

De jury is nodig om samen te vatten en, tot in een bepaalde mate, om een aanzienlijke hoeveelheid wetenschappelijke kennis te evalueren. Niet al het werk dat ten grondslag ligt aan die kennis is van dezelfde kwaliteit. Elke beschikbare wetenschappelijke informatie kan worden geassocieerd met een specifiek bewijsniveau (4-16).

2. Het verspreiden van de richtlijnen

Het verspreiden van de richtlijnen behoort tot de specificaties van elke consensusvergadering.

Het communicatieplan is een belangrijk onderdeel van de specificaties van een consensus-vergadering. Een accurate identificatie van de doelstellingen en hun verwachtingen is belangrijk. Het is ook belangrijk de initiatieven tot communicatie te vermenigvuldigen en voor de verschillende doelgroepen aangepaste boodschappen te ontwikkelen.

De richtlijnen, die voor het publiek beschikbare documenten worden, worden onmiddellijk en zo ruim mogelijk verspreid. De ontvangers ervan zijn zij die professioneel in de gezondheidssector werken en bij het thema betrokken zijn, “relaisbestemmingen” (instituten, wetenschappelijke verenigingen, beroepsorganisaties, organisaties voor beginnende of voortgezette medische opleiding, patiëntenverenigingen, enz.) en eveneens de media, die geïnteresseerd zijn om verslag te geven van de conferentie en de richtlijnen zowel aan het medisch korps als aan het brede publiek mede te delen. De wetenschappelijke impact van de conferentieteksten neemt toe wanneer deze in een aantal gespecialiseerde bladen in extenso worden gepubliceerd.

3. Het meten van de impact van de richtlijnen

Een centrale bekommernis van de verschillende actoren die bij de consensusvergadering betrokken zijn (de promotoren, het Organisatiecomité) bestaat erin de impact van de opgestelde richtlijnen te meten.

Op het moment dat de richtlijnen worden verspreid is het te laat om metingen van de impact in te stellen, aangezien het essentieel is een referentiemeting te hebben vooraleer het proces van verspreiding start. Het Organisatiecomité moet maw. een impactmetingsstrategie onmiddellijk bij het begin van het proces bepalen.

Om professionele onderzoeken uit te voeren is het vaak noodzakelijk specialisten te vragen.

Verschillende dimensies moeten worden ontleed - in het bijzonder wijzigingen van de beroeps-praktijk.

Een instrument dat ter beschikking staat om de impact van de consensusvergadering te meten is Farmanet. Daarnaast kan bijkomende informatie van de voorschrijvers worden bekomen via vragenlijsten (al dan niet via een steekproef).

IV. Referenties

Deze lijst is overgenomen uit “Symposium - A methodology for consensus conferences (A. Durocher, F. Carpentier, P. Dosquet)”.

1. Agence Nationale pour le Développement de l’Evaluation Médicale. Les conférences de consensus. Base méthodologique pour leur réalisation en France. Paris : ANDEM, 1997.
2. SACKETT D.L. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. Chest, 1989, **95** (Suppl. 2) : 2S-4S.
3. GUYATT G.H., SACKETT D.L., SINCLAIR J.C., HAYWARD R., COOK D.J., COOK R.J. Users’ guides to the medical literature. IX. A method for grading health care recommendations. JAMA, 1995, **274** : 1800-4.
4. OXMAN A.D., SACKETT D.L., GUYATT G.H. Users’ guides to the medical literature. I. How to get started. JAMA, 1993, **270** : 2093-5.
5. GUYATT G.H., SACKETT D.L., COOK D.J. Users’ guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results to the study valid ? JAMA, 1993, **270**: 2598-601.
6. GUYATT G.H., SACKETT D.L., COOK D.J. Users’ guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. B. What were the results and will they help me in caring for my patients ? JAMA, 1994, **271** : 59-63.
7. JAESCHKE R., GUYATT G., SACKETT D.L. Users’ guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. A. Are the results of the study valid ? JAMA, 1994, **271** : 389-91.
8. JAESCHKE R., GUYATT G.H., SACKETT D.L. Users’ guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients ? JAMA, 1994, **271** : 703-7.
9. LEVINE M., WALTER S., LEE H., HAINES T., HOLBROOK A., MOYER V. Users’ guides to the medical literature. IV. How to use an article about harm. JAMA, 1994, **271**: 1615-9.
10. LAUPACIS A., WELLS G., RICHARDSON S., TUGWELL P. Users’ guides to the medical literature. V. How to use an article about prognosis. JAMA, 1994, **272** : 234-7.
11. OXMAN A.D., COOK D.J., GUYATT G.H. Users’ guides to the medical literature. VI. How to use an overview. JAMA, 1994, **272** : 1367-71.
12. RICHARDSON W.S., DETSKY A.S. Users’ guides to the medical literature. VII. How to use a clinical decision analysis. A. Are the results of the study valid ? JAMA, 1995, **273**: 1292-5.
13. RICHARDSON W.S., DETSKY A.S. Users’ guides to the medical literature. VII. How to use a clinical decision analysis. B. What are the results and will they help me in caring for my patients ? JAMA, 1995, **273** : 1610-3.
14. HAYWARD R.S.A., WILSON M.C., TUNIS S.R., BASS E.B., GUYATT G. Users’ guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. A. Are the recommendations valid ? JAMA, 1995, **274** : 570-4.
15. WILSON M.C., HAYWARD R.S.A., TUNIS S.R., BASS E.B. Users’ guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. B. What are the recommendations and will they help you in caring for your patients ? JAMA, 1995, **274** : 1630-2.
16. NAYLOR C.D., GUYATT G.H. Users’ guides to the medical literature. X. How to use an article reporting variations in the outcomes of health services. JAMA, 1996, **275** : 554-8.
17. BRENNAN T.A. Practice guidelines and malpractice litigation : collision or cohesion ? J. Polit. Policy Law, 1991, **16** : 67-85.
18. Institute of Medecine, Council on Health Care Technology. Improving consensus for health technology assessment : an international perspective. Washington : National Academy Press, 1990 : 163P.
19. DROUIN P. Consensus ? Vous avez dit consensus ? A propos de la conférence de consensus : cholestérol sanguin, alimentation et risque coronarien : la population française est-elle protégée ou menacée ? Diab. Métab., 1190, **16** : 341-3.

Méthodologie

L'arrêté royal du 6 décembre 1994 portant création d'un **Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments** stipule dans son article 3 que le Comité a pour mission d'organiser périodiquement et au moins deux fois par an, des réunions de consensus. Ces réunions de consensus sont destinées à évaluer la pratique médicale en matière de médicaments dans un secteur déterminé et à formuler les recommandations à l'usage de tous les médecins prescripteurs.

Le 27 avril 2000, le Comité d'évaluation a décidé d'organiser les réunions de consensus en suivant la méthodologie décrite ci-après. Cette méthodologie est en grande partie basée sur le texte "Symposium - A methodology for consensus conferences (A. Durocher, F. Carpentier, P. Dosquet)".

I. Introduction

Une conférence de consensus est une méthode visant à élaborer des directives médicales et professionnelles qui ont pour but de définir une position consensuelle dans une controverse relative à une procédure médicale, l'objectif final étant d'améliorer la qualité des soins de santé.

Dans la méthode de conférence de consensus, un jury élabore ses directives après une présentation publique des rapports d'experts qui résument les connaissances disponibles (voir figure). La session publique est une conférence scientifique (un niveau de preuve scientifique est établi pour chacune des réponses) et un débat démocratique au cours duquel chaque participant (les experts et le public) a l'occasion d'exprimer son point de vue. Finalement, l'intervention d'un jury donne un caractère partiellement judiciaire à la séance. Le jury qui est multidisciplinaire et multi-professionnel élabore les directives à huis clos, de la manière la plus indépendante et objective possible :

- en opérant une distinction entre ce qui constitue une preuve scientifique
- ce qui est admis
- ce qui est la pratique courante (1).

Ces directives ne sont plus contestées par la suite.

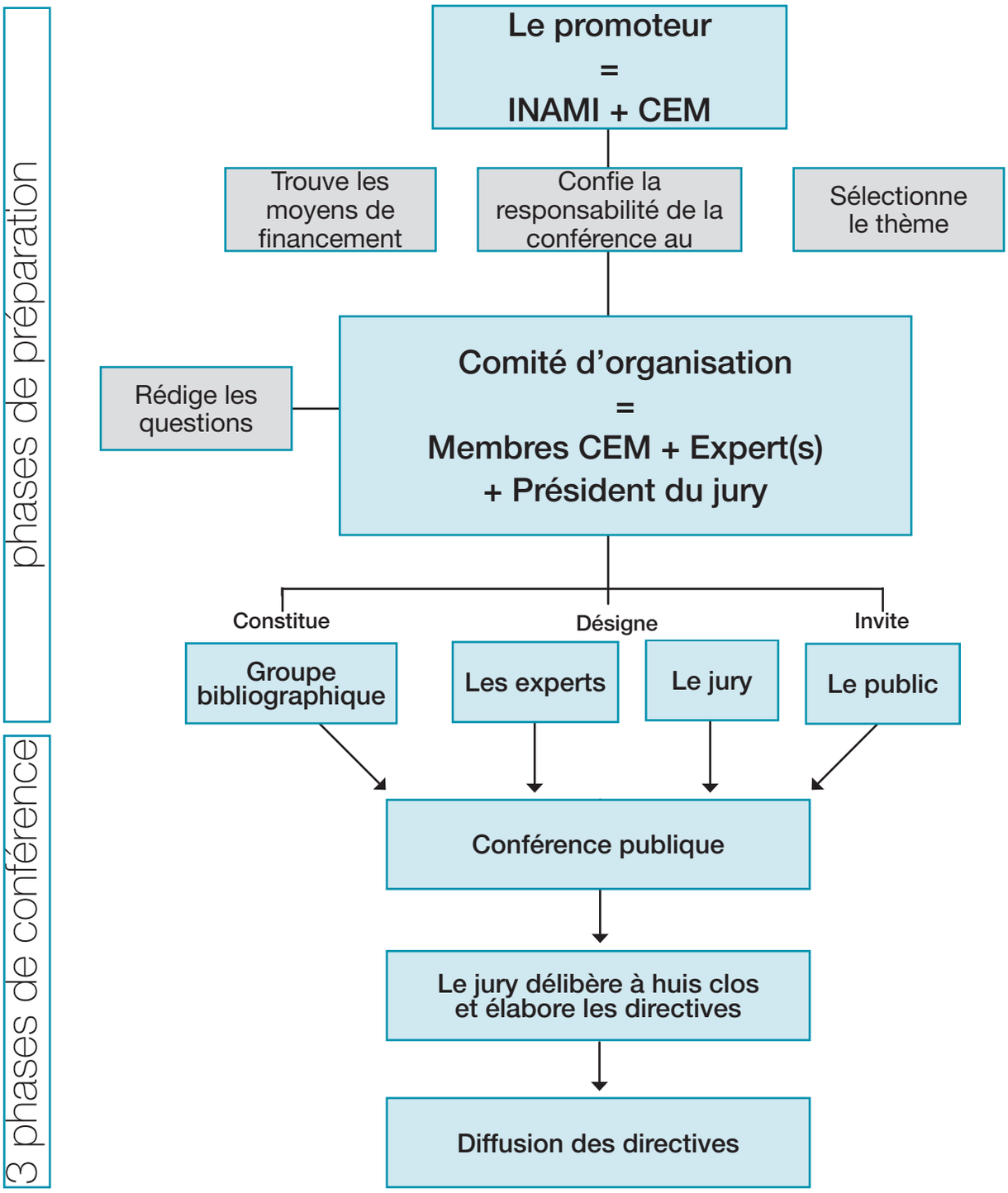
La méthode de "conférence de consensus" est particulièrement appropriée lorsque:

- le thème à traiter est un thème limité qui peut être scindé en quatre à six questions précises. Dans un pareil cas, les directives peuvent être élaborées dans la période limitée (24-48 heures) dont dispose le jury à la fin du débat public

- le thème à traiter est controversé, ce qui requiert un débat public concernant les différences d'opinion parmi les professionnels et la définition d'une position claire par la communauté professionnelle

- la controverse provient de données disponibles qui sont soit contradictoires, soit partiales et insuffisantes et lorsqu'il est impossible d'effectuer des études complémentaires (pour des raisons techniques, éthiques ou par manque de temps).

Organisation d'une conférence de consensus



II. Qui est concerné?

1. Le promoteur

a. Qui est le promoteur?

L'INAMI fait fonction de promoteur et, à cet effet, il est assisté du Comité d'évaluation entre autre en ce qui concerne le choix du sujet et la fixation des objectifs.

b. Quel est le rôle du promoteur?

- Le promoteur prend l'initiative, choisit le thème et fixe les objectifs.
- Le promoteur fournit les moyens financiers nécessaires pour élaborer les directives, pour les diffuser et mesurer leur impact. Le promoteur fixe le calendrier et en particulier les délais de publication des directives. Le Promoteur donne ensuite carte blanche au Comité d'organisation de sorte qu'il puisse agir en toute indépendance.

2. Le Comité d'organisation

a. Qu'est-ce que le Comité d'organisation?

Le Comité se constitue de 5 à 10 membres y compris au moins un méthodologiste.
Le Comité est totalement indépendant du promoteur.
Les membres du Comité ne participent pas aux travaux du jury.
En raison de sa nomination, le président du jury devient membre du Comité d'organisation.

Un Président est désigné pour organiser et coordonner les réunions.

Pour chaque réunion de consensus, le Comité d'évaluation déléguera un certain nombre de membres pour siéger au sein du Comité d'organisation. Un ou plusieurs experts qui ne font pas partie du Comité d'évaluation seront également invités à faire partie du Comité d'organisation.

b. Quel est le rôle du Comité d'organisation?

Le Comité d'organisation :

- définit le thème qui doit être discuté
- définit les questions générales et subsidiaires auxquelles le jury doit répondre (un maximum de six questions)
- identifie tous les objectifs possibles des directives
- choisit les experts, les membres du jury et les membres du groupe bibliographique et les informe de leur rôle respectif
- contribue à la définition d'une stratégie de recherche de la littérature. Le Comité d'organisation peut proposer ou imposer un outil d'interprétation pour les articles et le niveau de preuve à utiliser dans le classement des articles et des directives (2-3)
- décide quelles analyses complémentaires doivent être effectuées (méta-analyse, analyse de la littérature économique, analyse des données juridiques ou éthiques).

- définit les modalités de diffusion des directives (quels objectifs? quels types de documents? quelles approches de formation? Etc.)
- aide à définir quel type de mesures draconiennes devraient être réalisées pour les directives
- organise les ressources humaines et matérielles requises (secrétariat, service de documentation, service de communication, ateliers, matériel informatique etc.).
- organise le débat public

3. Le jury

a. De qui est-il composé?

Le jury se compose en principe de 8 à 16 membres, qui sont choisis parmi les personnes suivantes :

- des médecins ayant différents types de pratique professionnelle (privée ou publique, en hôpital ou non, universitaire ou non universitaire) et qui appartiennent à différentes disciplines concernées par le thème
- des chercheurs, notamment des chercheurs cliniciens
- des professionnels de santé non médecins avec différents types de pratique professionnelle
- des méthodologistes
- des représentants des domaines éthique, économique ou législatif
- des représentants du public (associations de malades ou associations de consommateurs) ou des représentants des médias.

Les membres du Comité d'évaluation ont la possibilité de proposer des membres du jury selon la répartition suivante :

- 6 médecins
- 2 représentants des organismes assureurs
- 2 pharmaciens
- 2 infirmiers
- un représentant des associations de patients.

C'est finalement le Comité d'organisation qui compose le jury.

Le Comité d'organisation doit s'assurer que les membres du jury :

- ont l'expérience du travail en groupe
- ne peuvent pas tirer d'avantages personnels de leur participation à la conférence ni avoir d'intérêts financiers qui pourraient influencer le processus (conflit d'intérêt)
- ne figurent pas sur la liste des experts désignés pour la conférence
- ne doivent pas avoir pris de position publique notoire et engagée sur le sujet traité par la conférence
- ne sont pas membres du Comité d'organisation (à l'exception du président du jury) ou du Comité d'Evaluation.

En plus, la discrétion des membres du jury est requise en ce qui concerne leur participation au processus de la conférence de consensus. Ils doivent s'engager à ne pas divulguer les textes préparatoires qu'ils reçoivent avant la réunion publique, ni le texte des directives avant qu'elles ne soient rendues publiques (cas de confidentialité).

b. Le Président du jury

Le président du jury est nommé par la Comité d'organisation.
Le président coordonne le jury.

PROFIL

Le président doit être reconnu pour ses qualités humaines et scientifiques. Il doit s'agir d'une personnalité du monde médical ou d'un professionnel directement concerné par le thème. Il/elle doit avoir une expérience de la présidence de réunions scientifiques publiques et les qualités nécessaires à l'animation d'un groupe.

Entièrement impliqué(e), il/elle doit être intéressé(e) par l'évaluation et par le thème de la conférence. Il peut prendre connaissance du domaine concerné par le thème de la conférence mais il ne doit pas être directement impliqué dans un domaine de recherche susceptible d'être promu par la conférence.

Tout comme les autres membres du jury, le président ne doit pas avoir pris de position publique notoire et engagée sur le sujet traité par la conférence. De même, il ne doit pas avoir d'intérêt financier ou professionnel vis-à-vis du thème de la conférence ou en rapport avec sa participation à la conférence (conflit d'intérêt).

c. Quel est le rôle du jury?

La fonction principale du jury est de fournir à l'issue de la conférence un texte consensuel - les conclusions et directives de la conférence. Ce texte doit comporter une réponse précise à chacune des questions. Le jury seul est directement responsable de la teneur et de la qualité des textes.

Au cours de la réunion préparatoire de la conférence de consensus, le jury fixe les modalités de travail que suivra le groupe avant, pendant et après la réunion publique :

- **Avant la conférence publique**, chaque membre du jury travaille de façon individuelle sur les textes élaborés par le groupe bibliographique et les experts. Le Comité d'organisation transmet les textes aux membres du jury.

  Les membres du jury sont invités à une réunion de contact pour les informer des principes généraux au sujet d'une réunion de consensus et leur rôle à apporter à celle-ci.

- Le président du jury préside toutes les sessions **pendant la conférence publique**. Il/elle coordonne les présentations des experts et les prises de parole des membres du jury et du public présent, en laissant, au besoin, une large part aux débats portant sur les points les plus controversés. Le temps de la discussion est généralement égal au temps imparti aux présentations.

  Les experts et les membres du jury sont présents durant l'ensemble des présentations et participent à la discussion des interventions avec le public. Le jury recueille l'ensemble des éléments d'information fournis par les experts et le public. Durant le débat, le jury répertorie les points d'accord et de désaccord ainsi que d'autres éléments comme les principales lacunes dans les connaissances qui pourraient susciter des thèmes de recherche.

- **Lors de la session de "travail à huis clos"**, le jury procède à la rédaction d'un texte qui traite des questions formulées. Ce texte comprend les conclusions et les directives de la conférence, parfois intitulées "texte court". Le jury rédige aussi un autre texte, généralement appelé "texte long", qui résume les informations sur lesquelles le jury a basé ses réponses. Le "texte court" et le "texte long" sont souvent combinés en un seul texte. Le temps qui est imparti au jury pour rédiger ces textes est limité (deux jours à l'issue de la conférence publique); le travail est intensif.

- **A l'issue de la conférence**, le texte des directives est rendu public.

4. Le groupe bibliographique

La tâche du groupe bibliographique est de fournir une analyse objective de la littérature sans interpréter les résultats.

Le groupe se compose de 4 à 6 membres: ils doivent être des rédacteurs qualifiés, formés pour l'analyse de la littérature médicale et la médecine basée sur des preuves. Ils sont choisis par le Comité d'organisation

En général, chaque membre du groupe bibliographique doit pouvoir effectuer une analyse aussi exhaustive que possible de la littérature sur l'une des questions de la conférence. Les documents sommaires sont ensuite transmis au Comité d'organisation pour relecture et mis à la disposition du jury au moins deux mois avant la réunion publique. Ils sont aussi envoyés aux experts à titre d'information. Le travail analytique se base sur des principes d'analyse de littérature (4-16) et permet d'identifier le niveau de preuve scientifique fourni par la littérature.

5. Les experts

a. Qui sont les experts?

Ils sont choisis par le Comité d'organisation.
Ils doivent avoir une compétence particulière dans le domaine du thème de la conférence, attestée par un travail ou des publications récentes.
Le Comité d'organisation peut faire appel à des experts faisant autorité en dehors du monde scientifique et médical.

→ Les experts doivent refléter l'éventail et la diversité des opinions connues sur le sujet.

b. Quel rôle jouent les experts?

Chaque expert doit fournir un texte qui rassemble les informations nécessaires pour répondre à une question précise formulée par le Comité d'organisation.

Ce texte est issu de leur expérience personnelle et de la littérature.

Les textes doivent être renvoyés au Comité d'organisation au moins un mois avant le débat public. Ensuite, le Comité d'organisation les distribue aux membres du jury.

Les experts présentent leur travail en séance publique et expliquent leur interprétation en fonction de leurs affirmations et convictions.

→ Les textes produits par le groupe bibliographique fournissent une première analyse des données dans la littérature. Les textes des experts les complètent en fournissant une interprétation des données fondée sur la pratique et l'expérience.

III. Rédiger, distribuer et mesurer l'impact des directives

1. Rédiger les directives

a. Contenu des directives

A l'issue de la conférence de consensus, le jury rédige les directives en réponse aux questions avancées. Le consensus reflète l'accord réalisé par le jury, obtenu lorsqu'il produit ses conclusions et ses directives. L'accord n'est pas ipso facto le point de vue de la majorité de ceux qui ont pris part à la séance publique (17-19).

b. Critères de qualité des directives

Les conclusions et les directives doivent :

- éviter les généralités
- être rédigées sous forme de phrases courtes, simples
- être claires, concises, précises, spécifiques et bien résumées
- être pratiques, directes à l'égard des implications cliniques.

c. Niveau de preuve des directives

Le jury est requis pour résumer et, dans une certaine mesure, évaluer un nombre considérable de connaissances scientifiques. Tous les travaux à la base de ces connaissances ne sont pas de même qualité. Chaque information scientifique disponible peut être associée à un niveau de preuve particulier (4-16).

2. Diffuser les directives

La diffusion des directives fait partie des caractéristiques de toute conférence de consensus.

Le plan de communication est une composante majeure des caractéristiques d'une conférence de consensus. L'identification exacte des objectifs et de leurs attentes est primordiale. Il importe aussi de multiplier les initiatives de communication et de développer des messages adaptés aux différents groupes-cibles.

Les directives qui deviennent des documents publiquement disponibles sont diffusées immédiatement et à grande échelle. Les destinataires sont des professionnels de la santé concernés par le thème, "des cibles-relais" (institutions, sociétés scientifiques, associations professionnelles, institutions de formation médicale continue ou initiale, associations de patients, etc) et des médias intéressés par le compte-rendu de la conférence et par la communication des directives à la profession médicale et au public. L'impact scientifique des textes de la conférence augmente lorsqu'ils sont publiés in extenso dans un certain nombre de revues spécialisées.

3. Mesurer l'impact des directives

Un souci principal des différents acteurs concernés par la conférence de consensus (Promoteur, Comité d'organisation) consiste à mesurer l'impact des directives.

Il est trop tard pour commencer à mettre en œuvre les mesures d'impact au moment où les directives sont diffusées étant donné qu'il est essentiel d'avoir une mesure de référence avant le début du processus de diffusion. En d'autre termes, le Comité d'organisation se doit de définir une stratégie visant à mesurer l'impact juste avant le début du processus.

Il est souvent nécessaire de faire appel à des spécialistes pour mener des études professionnelles.

Plusieurs dimensions différentes doivent être analysées - en particulier les modifications apportées à la pratique professionnelle.

Pharmanet est un instrument disponible pour mesurer l'impact de la réunion de consensus. En outre, des informations supplémentaires sur les prescripteurs peuvent être obtenues à l'aide de questionnaires (par voie de sondage ou non).

IV. Références

La présente liste est tirée de “Symposium - A methodology for consensus conferences (A. Durocher, F. Carpentier, P. Dosquet)”.

1. Agence Nationale pour le Développement de l’Evaluation Médicale. Les conférences de consensus. Base méthodologique pour leur réalisation en France. Paris : ANDEM, 1997.
2. SACKETT D.L. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. Chest, 1989, **95** (Suppl. 2) : 2S-4S.
3. GUYATT G.H., SACKETT D.L., SINCLAIR J.C., HAYWARD R., COOK D.J., COOK R.J. Users’ guides to the medical literature. IX. A method for grading health care recommendations. JAMA, 1995, **274** : 1800-4.
4. OXMAN A.D., SACKETT D.L., GUYATT G.H. Users’ guides to the medical literature. I. How to get started. JAMA, 1993, **270** : 2093-5.
5. GUYATT G.H., SACKETT D.L., COOK D.J. Users’ guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results to the study valid ? JAMA, 1993, **270**: 2598-601.
6. GUYATT G.H., SACKETT D.L., COOK D.J. Users’ guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. B. What were the results and will they help me in caring for my patients ? JAMA, 1994, **271** : 59-63.
7. JAESCHKE R., GUYATT G., SACKETT D.L. Users’ guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. A. Are the results of the study valid ? JAMA, 1994, **271** : 389-91.
8. JAESCHKE R., GUYATT G.H., SACKETT D.L. Users’ guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients ? JAMA, 1994, **271** : 703-7.
9. LEVINE M., WALTER S., LEE H., HAINES T., HOLBROOK A., MOYER V. Users’ guides to the medical literature. IV. How to use an article about harm. JAMA, 1994, **271**: 1615-9.
10. LAUPACIS A., WELLS G., RICHARDSON S., TUGWELL P. Users’ guides to the medical literature. V. How to use an article about prognosis. JAMA, 1994, **272** : 234-7.
11. OXMAN A.D., COOK D.J., GUYATT G.H. Users’ guides to the medical literature. VI. How to use an overview. JAMA, 1994, **272** : 1367-71.
12. RICHARDSON W.S., DETSKY A.S. Users’ guides to the medical literature. VII. How to use a clinical decision analysis. A. Are the results of the study valid ? JAMA, 1995, **273**: 1292-5.
13. RICHARDSON W.S., DETSKY A.S. Users’ guides to the medical literature. VII. How to use a clinical decision analysis. B. What are the results and will they help me in caring for my patients ? JAMA, 1995, **273** : 1610-3.
14. HAYWARD R.S.A., WILSON M.C., TUNIS S.R., BASS E.B., GUYATT G. Users’ guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. A. Are the recommendations valid ? JAMA, 1995, **274** : 570-4.
15. WILSON M.C., HAYWARD R.S.A., TUNIS S.R., BASS E.B. Users’ guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. B. What are the recommendations and will they help you in caring for your patients ? JAMA, 1995, **274** : 1630-2.
16. NAYLOR C.D., GUYATT G.H. Users’ guides to the medical literature. X. How to use an article reporting variations in the outcomes of health services. JAMA, 1996, **275** : 554-8.
17. BRENNAN T.A. Practice guidelines and malpractice litigation : collision or cohesion ? J. Polit. Policy Law, 1991, **16** : 67-85.
18. Institute of Medecine, Council on Health Care Technology. Improving consensus for health technology assessment : an international perspective. Washington : National Academy Press, 1990 : 163P.
19. DROUIN P. Consensus ? Vous avez dit consensus ? A propos de la conférence de consensus : cholestérol sanguin, alimentation et risque coronarien : la population française est-elle protégée ou menacée ? Diab. Métab., 1190, **16** : 341-3.

Wetenschappelijk programma

Programme scientifique

Wetenschappelijk programma

08u30 Onthaal

09u15 Inleiding
Prof. Guy Hans, UA – Voorzitter van het Organisatiecomité

09u25 Toespraak
Apr. Ellen Vanhaeren, Vertegenwoordiger van mevrouw Maggie De Block, Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid

09u35 Methodologie van de consensusvergaderingen
Prof. Pierre Chevalier, Dienst voor geneeskundige verzorging RIZIV

09u45 Methodologie van het bibliografisch onderzoek en kritische bedenkingen
Dr. Griet Goesaert, Bibliografiegroep*

09u55 Cijfers over de terugbetaling van de GLP-1 receptoragonisten in de ambulante zorg
Prof. Marc Van de Casteele , Dienst voor geneeskundige verzorging RIZIV

1. Therapeutische doelen en aanpak bij type 2-diabetes

10u05 Samenvatting van het bibliografisch onderzoek: wat zeggen de verschillende recente richtlijnen?
Dr. Paul Van Crombrugge, OLV Aalst, Bibliografiegroep*

10u20 Algemene doelen en aanpak van behandeling van een volwassen patiënt met type 2-diabetes
Prof. André Scheen, ULg

10u40 Geïndividualiseerde doelen van een glycemieverlagende behandeling in type 2-diabetes
Prof. Luc Van Gaal, UAntwerpen

11u00 Pauze

11u20 Discussie

2. GLP-1 receptoragonisten

11u45	De verschillende GLP-1 receptoragonisten Prof. Martin Buysschaert, UCL
12u10	Discussie
12u20	Lunch
13u20	Doeltreffendheid van de verschillende GLP-1 receptoragonisten: Samenvatting van het bibliografisch onderzoek Prof. Michel Vanhaeverbeek, CHU Charleroi, Bibliografiegroep*
13u40	Doeltreffendheid van de verschillende GLP-1 receptoragonisten: Commentaar van de deskundige Prof. Ides Colin, CHR Mons-Hainaut
14u05	Veiligheidsprofiel van de verschillende GLP-1 receptoragonisten: Samenvatting van het bibliografisch onderzoek Dr. Griet Goesaert , Bibliografiegroep*
14u15	Veiligheidsprofiel van de verschillende GLP-1 receptoragonisten: Commentaar van de deskundige Prof. Geert Goderis, KUL
14u35	Discussie
15u00	Pauze

3. Plaats van de GLP-1 receptoragonisten in de therapeutische benadering van type 2-diabetes?

15u20 Samenvatting van het bibliografisch onderzoek: welke plaats krijgen de GLP-1 receptoragonisten toebedeeld volgens de geldende richtlijnen?
Dr. Natasja Mortier, Bibliografiegroep*

15u30 Commentaar van de deskundige
Prof. Frank Nobels, OLV Aalst, KUL

15u55 Discussie

4. Samenvatting en toekomstperspectieven

16u20 Standpunt van de deskundige
Prof. Chantal Mathieu, KUL

16u45 Einde

18u30 Vergadering van de jury

(*) Bibliografiegroep: vzw Farmaka asbl + Leescomité (Gilles Henrard (ULg), Paul Van Crombrugge (OLV Aalst), Michel Vanhaeverbeek (CHU Charleroi), Johan Wens (UA))

Programme scientifique

08h30 Accueil

09h15 Introduction
Prof. Guy Hans, UA - Président du Comité d'organisation

09h25 Allocution
Pharm. Ellen Vanhaeren, Représentant de Mme Maggie De Block, Ministre des Affaires Sociales et de la Santé publique

09h35 Méthodologie des réunions de consensus
Prof. Pierre Chevalier, Service des soins de santé INAMI

09h45 Méthodologie de la recherche bibliographique et réflexions critiques
Dr. Griet Goesaert, Groupe bibliographique*

09h55 Chiffres sur le remboursement des agonistes du récepteur du GLP-1 en ambulatoire
Prof. Marc Van de Casteele, Service des soins de santé INAMI

1. Objectifs et approches thérapeutiques pour le diabète de type 2

10h05 Résumé de la recherche bibliographique : Que disent les différents guides de pratique récents ?
Dr. Paul Van Crombrugge, OLV Aalst, Groupe bibliographique*

10h20 Objectifs généraux et approches pour un traitement d'un adulte présentant un diabète de type 2
Prof. André Scheen, ULg

10h40 Objectifs personnalisés d'un traitement hypoglycémiant pour le diabète de type 2
Prof. Luc Van Gaal, UA

11h00 Pause

11h20 Discussion

2. Les agonistes du récepteur du GLP-1

11h45 Les différents agonistes du récepteur du GLP-1
Prof. Martin Buysschaert, UCL

12h10 Discussion

12u20 Lunch

13h20 Efficacité des différents agonistes du récepteur du GLP-1 : Résumé de la recherche bibliographique
Prof. Michel Vanhaeverbeek, CHU Charleroi, Groupe bibliographique*

13h40 Efficacité des différents agonistes du récepteur du GLP-1 : Commentaires de l'expert
Prof. Ides Colin, CHR Mons-Hainaut

14h05 Sécurité des différents agonistes du récepteur du GLP-1: Résumé de la recherche bibliographique
Dr. Griet Goesaert, Groupe bibliographique*

14h15 Sécurité des différents agonistes du récepteur du GLP-1: Commentaires de l'expert
Prof. Geert Goderis, KUL

14h35 Discussion

15h00 Pause

3. Quelle est la place des agonistes du récepteur du GLP-1 dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 ?

15h20 Résumé de la recherche bibliographique : que disent les guides de pratique à propos de la place des agonistes du récepteur du GLP-1 ?
Dr. Natasja Mortier, Groupe bibliographique*

15h30 Commentaires de l'expert
Prof. Frank Nobels, OLV Aalst, KUL

15h55 Discussion

4. Synthèse et perspectives

16h20 Point de vue de l'expert
Prof. Chantal Mathieu, KUL

16h45 Fin

18h30 Réunion du jury

(*) Groupe bibliographique : vzw Farmaka asbl + Comité de lecture (Gilles Henrard (ULg), Paul Van Crombrugge (OLV Aalst), Michel Vanhaeverbeek (CHU Charleroi), Johan Wens (UA))

Cijfers over de terugbetaling van de GLP-1 receptoragonisten in de ambulante zorg

Chiffres sur le remboursement des agonistes du récepteur du GLP-1 en ambulatoire

Prof. Marc Van de Casteele, Dienst voor geneeskundige verzorging RIZIV

Cijfers over de terugbetaling van GLP-1 receptoragonisten

in de ambulante zorg

Marc Van de Casteele, internist PhD

dept. Farmaceutisch Beleid RIZIV-INAMI

& dept. Gastro-entero-hepatologie UZ-KU Leuven

Inleiding

De data zijn afkomstig van de Farmanet databank van het RIZIV en komen voort uit de facturen betaald voor farmaceutische specialiteiten afgeleverd in de openbare apotheken. Ziekenhuisgebruik is hier niet in begrepen. De Farmanet databank is geanonymiseerd maar is voldoende gedetailleerd om het individueel gebruik van een patiënt op te volgen. Bijgevolg zijn patiënten die tweemaal op een jaar hetzelfde geneesmiddel afhalen niet dubbel geteld; de patiënt in kwestie is slechts eenmaal als unieke patiënt voor dat jaar geteld.

Om redenen van beknoptheid hebben we ons beperkt tot de data voor de jaren 2012 – 2015.

De farmacologische code ATC, de anatomo-therapeutisch-chemische classificatie, is opgesteld door de WHO Wereldgezondheidsorganisatie en wordt gebruikt in de Farmanet databank om opzoekingen te doen. De DDD (defined daily dose) is eveneens vastgesteld door de WHO en is een nuttige parameter om volumes te meten, wat ook de grootte van de verpakking of dosissterkte van het medicament is.

De hieronder gebruikte parameters zijn daarom de ‘aantallen unieke patiënten’, ‘het aantal DDD’ en de ‘RIZIV uitgaven’.

Wat is de evolutie van het gebruik van GLP-1 agonisten in België?

Het gebruik van GLP-1 agonisten in België is hieronder in 3 tabellen weergegeven voor de jaren 2012-2015. De gebruikte uitkomsten zijn respectievelijk aantallen patiënten (N), gebruiksvolume (miljoenen DDD) en RIZIV uitgaven (miljoenen €).

Aantallen Belgische patiënten met een GLP-1 agonist (N)				
	2012	**2013**	**2014**	**2015**
Klasse van de GLP-1 agonisten	12.299	13.576	16.271	19.326
BYETTA exenatide	3.851	3.214	2.202	1.036
BYDUREON exenatide, microsferen			1.750	4.682
VICTOZA liraglutide	8.699	10.409	10.565	10.119
LYXUMIA lixisenatide		199	2.708	3.578
EPERZAN albiglutide				1.065
TRULICITY dulaglutide				

Belgisch gebruiksvolume van GLP-1 agonisten (miljoenen DDD)				
	2012	**2013**	**2014**	**2015**
Klasse van de GLP-1 agonisten	3,5	4,0	4,6	5,8
BYETTA exenatide	1,2	1,0	0,8	0,5
BYDUREON exenatide, microsferen			0,4	1,7
VICTOZA liraglutide	2,3	3,0	3,2	3,2
LYXUMIA lixisenatide		0,0	0,2	0,3
EPERZAN albiglutide				0,1
TRULICITY dulaglutide				

RIZIV uitgaven voor GLP-1 agonisten (miljoenen €)				
	2012	**2013**	**2014**	**2015**
Klasse van de GLP-1 agonisten	11,9	13,8	16,1	19,2
BYETTA exenatide	3,5	3,0	2,3	1,6
BYDUREON exenatide, microsferen			0,8	3,2
VICTOZA liraglutide	8,4	10,7	11,5	11,3
LYXUMIA lixisenatide		0,0	1,6	2,6
EPERZAN albiglutide				0,5
TRULICITY dulaglutide				

Opmerking bij de 2 bovenstaande tabellen : ten gevolge van afrondingen kan de som van de bedragen licht anders zijn dan het weergegeven totaal.

Uit de 3 tabellen volgt dat de klasse van de GLP-1 receptoragonisten een continue stijging kent, hoe je het ook uitdrukt. Ek jaar groeit de groep van patiënten met duizenden aan. We hebben dus niet te maken met een opdeling van een groep type 2 diabetici door behandelingen van verschillende firma's (= taartprincipe die in stukken wordt gesneden), zoals bepaalde vertegenwoordigers van de industrie beweren.

Hoe verhouden de data over de GLP-1 agonisten zich tot het geheel van de farmacotherapie bij diabetes ?

De 3 volgende tabellen hernemen de data over patiëntenaantallen, gebruiksvolume en RIZIV uitgaven in België. Wanneer het algemeen totaal wordt vermeld, is het duidelijk dat dit slaat op het geheel van de anti-diabetische farmacotherapie bij alle vormen van diabetes, niet alleen type 2 diabetes.

Aantallen diabetespatiënten met farmacologische behandeling (N)				
	2012	**2013**	**2014**	**2015**
Klasse van de GLP-1 agonisten	12.299	13.576	16.271	19.326
metformine	459.820	477.035	493.798	509.730
metformine in vaste associatie[1]	15.650	12.076	8.160	10.624
sulfonylurea	170.306	167.611	168.937	168.761
repaglinide	43.308	40.601	38.092	36.285
pioglitazone	1.757	1.453	1.246	1.137
gliptines	47.084	55.502	60.447	63.074
gliflozines			34	2.928
Totaal[2] per os ± GLP-1 :	530.014	546.878	560.584	575.009
GLP-1 in %	*2,3 %*	*2,5 %*	*2,9 %*	*3,4 %*
insulines en insuline-analogen	144.366	147.211	149.645	152.026
Algemeen totaal[3] farmaca:	602.763	620.259	634.708	649.489
GLP-1 in %	*2,0 %*	*2,2 %*	*2,6 %*	*3,0 %*

We herinneren aan het feit dat talrijke diabetespatiënten met méér dan 1 farmacon behandeld worden. Vandaar kan je niet de aantallen patiënten van verschillende klassen farmaca bij mekaar optellen ; zo niet gebeurt er meteen een dubbele telling van patiënten.

Het aantal patiënten behandeld met een GLP-1 agonist stijgt elk jaar, zowel in absolute aantallen uitgedrukt als in percentage van het geheel van diabetespatiënten in dit land.

[1] Metformine in vaste associaties: GLUCOVANCE; JANUMET; EUCREAS; KOMBOGLYZE; JENTADUETO; VIPDOMET; VOKANAMET; SYNJARDY VIPDOMET; VOKANAMET; SYNJARDY.
[2] Code ATC A10B Perorale hypoglycemiërende farmaca en incretinomimetica
[3] Code ATC A10 Hypoglycemiërende farmaca

Gebruiksvolume van antidiabetica (miljoenen DDD)				
	2012	**2013**	**2014**	**2015**
Klasse van de GLP-1 agonisten	3,5	4,0	4,6	5,8
metformine	96,0	100,3	104,1	107,8
metformine in vaste associatie[4]	3,1	3,7	2,3	3,0
sulfonylurea	60,6	60,9	62,2	62,9
repaglinide	11,5	10,6	9,8	9,2
pioglitazone	0,5	0,4	0,3	0,3
gliptines	13,1	16,0	17,9	19,1
gliflozines			0,0	0,3
Totaal[5] **per os ± GLP-1 :**	188,3	195,9	201,2	208,4
GLP-1 in %	*1,9 %*	*2,0 %*	*2,3 %*	*2,8 %*
insulines en insuline-analogen	66,7	68,1	69,1	70,3
Algemeen totaal[6] **farmaca:**	255,0	263,9	270,3	278,6
GLP-1 in %	*1,4 %*	*1,5 %*	*1,7 %*	*2,1 %*

Opmerking bij bovenstaande en volgende tabel : ten gevolge van afrondingen kan de som van de bedragen licht anders zijn dan het weergegeven totaal.

Het gebruiksvolume van GLP-1 agonisten groeit elk jaar aan, of je het uitdrukt in absolute eenheden (miljoenen DDD) of in percentage van het totaal volume van antidiabetica. De volumeproportie van GLP-1 agonisten ligt tussen de 2 à 3 % van het totaal en ligt in lijn met de aantallen behandelde patiënten met een GLP-1 agonist.

[4] Metformine in vaste associaties: GLUCOVANCE; JANUMET; EUCREAS; KOMBOGLYZE; JENTADUETO; VIPDOMET; VOKANAMET; SYNJARDY VIPDOMET; VOKANAMET; SYNJARDY.
[5] Code ATC A10B Perorale hypoglycemiërende farmaca en incretinomimetica
[6] Code ATC A10 Hypoglycemiërende farmaca

RIZIV uitgaven voor antidiabetica (miljoenen €)				
	2012	**2013**	**2014**	**2015**
Klasse van de GLP-1 agonisten	11,9	13,8	16,1	19,2
metformine	20,9	21,7	22,8	23,2
metformine in vaste associatie[7]	2,6	3,1	3,2	4,3
sulfonylurea	11,8	10,8	11,0	10,7
repaglinide	3,8	3,3	3,0	2,8
pioglitazone	0,6	0,4	0,3	0,3
gliptines	19,3	22,9	25,4	27,0
gliflozines			0,0	0,9
Totaal[8] per os ± GLP-1 :	71,0	76,0	81,8	88,3
GLP-1 in %	*16,8 %*	*18,2 %*	*19,7 %*	*21,7 %*
insulines en insuline-analogen	79,0	81,0	82,8	85,1
Algemeen totaal[9] farmaca:	150,0	157,0	164,7	173,3
GLP-1 in %	*7,9 %*	*8,8 %*	*9,8 %*	*11,1 %*

De RIZIV uitgaven voor de klasse van GLP-1 agonisten stijgen continu, of je het nu uitdrukt in bedragen van miljoenen € dan wel in percentage van het totaal der uitgaven voor antidiabetica. Zo vertegenwoordigen de GLP-1 agonisten 3,0 % van de diabetespatiënten in het jaar 2015, 2,1 % van het volume antidiabetica en reeds 11,1 van de farmaceutische kost der antidiabetica. Wanneer de GLP-1 agonisten bekeken worden op het totaal van de antidiabetica per os ± GLP-1 agonisten, wordt het onevenwicht frappanter : 3 % van de patiënten nemen een GLP-1 agonist en vormen één vijfde van de farmaceutische kost.

[7] Metformine in vaste associaties: GLUCOVANCE; JANUMET; EUCREAS; KOMBOGLYZE; JENTADUETO; VIPDOMET; VOKANAMET; SYNJARDY VIPDOMET; VOKANAMET; SYNJARDY.
[8] Code ATC A10B Perorale hypoglycemiërende farmaca en incretinomimetica
[9] Code ATC A10 Hypoglycemiërende farmaca

Hoeveel patiënten met een GLP-1 agonist nemen ook nog insuline?

In antwoord op deze vraag nemen we de patiënten in rekening die in het jaar 2015 met een GLP-1 agonist zijn behandeld. Hun aantal bedraagt N=19.326 patiënten. Om goed de co-administratie van een GLP-1 agonist met insuline (of insuline-analogon) te identificeren is het jaar 2015 in 4 trimesters ingedeeld. Dit geeft het volgende resultaat:

Aantal patiënten in 2015 met co-administratie GLP-1 agonist + insuline/insuline-analogon			
N	Zonder insuline	Met insuline	Totaal voor het jaar
Trimester 1	11.838	2.378	19.326
Trimester 2	12.259	2.617	
Trimester 3	12.244	2.602	
Trimester 4	12.726	3.047	

Hieruit volgt dat de meerderheid der patiënten met een GLP-1 agonist zonder insuline is. Ter herinnering, van de 6 vergoedbare GLP-1 agonisten kennen er 3 een gelijktijdige RIZIV terugbetaling met insuline : BYETTA, LYXUMIA en EPERZAN.

Zijn patiënten met een GLP-1 agonist gevolgd in het zorgtraject type 2 diabetes ?

In de farmaceutische RIZIV databank Farmanet is het mogelijk patiënten te identificeren in het zorgtraject type 2 diabetes. Hiervoor kijken we naar farmaceutische prestaties die typisch zijn voor het zorgtraject en werden gefactureerd gedurende het geheel van de jaren 2012-2015. Het gaat om farmaceutische prestaties bij het afleveren van glucosestrips, glucometers en dergelijke[10]. Op deze wijze zijn er in de databank 22.971 patiënten terug te vinden voor het jaar 2012, 26.796 in 2013, 30.758 in 2014 en 35.797 in 2015. Hierbij stelden we vast dat er ongeveer 20% van de patiënten uit het zorgtraject ontbraken. Vandaar zijn de hierna volgende data slechts een benadering, een onderschatting (maar toch nog 80 %) van alle patiënten opgenomen in het zorgtraject type 2 diabetes.

Groep patiënten behandeld met GLP-1 agonist en gevolgd in het zorgtraject type 2 diabetes (°)				
	2012	**2013**	**2014**	**2014**
Aantal patiënten: Absoluut aantal N en % van het totaal	7.384 *(60%)*	8.529 *(63%)*	10.137 *(62%)*	11.570 *(60%)*
Volume: miljoenen DDD en % van het totaal	2,3 *(66%)*	2,7 *(67%)*	3,0 *(65%)*	3,7 *(64%)*
Uitgaven RIZIV : miljoenen € en % van het totaal	7,6 *(64%)*	9,2 *(67%)*	10,8 *(67%)*	12,5 *(65%)*

(°) Extractiemethode is niet 100 % accuraat, zie tekst voor onderschatting

Het totaal waarvan sprake in de tabel *(= 100 %)* slaat op het geheel van de GLP-1 agonisten in België.

Zelfs met een zekere graad van onderschatting, blijkt toch dat de grote meerderheid van patiënten met een GLP-1 agonist, zeker ≥ 60%, gevolgd is in het zorgtraject type 2 diabetes.

[10] De lijst van farmaceutische prestaties gelinkt aan het zorgtraject type 2 diabetes is de volgende: 754176, 754191, 754250, 754272, 757514, 757536, 757551 en 757573.

Hou verhoudt het Belgisch gebruik van antidiabetica zich in een Europese vergelijking ?

Om deze vraag te beantwoorden hebben we de databank van farmaceutische specialiteiten geconsulteerd van de OESO[11]. Een vergelijking op internationaal niveau is mogelijk bij gebruikmaken van de parameter aantallen DDD per 1.000 inwoners per dag. Data voor het jaar 2014 zijn beschikbaar. Noteren we dat de OESO-databank geen cijfers van antidiabetica uit Frankrijk heeft.

De beschikbare data voor Europese landen zijn weergegeven in stijgende orde.

Europees land (situatie in 2014)	**Aantal DDD[12] van antidiabetica[13] voorgeschreven voor 1.000 inwoners per dag**
Oostenrijk	40
Ijsland	42
Noorwegen	50
Denemarken	53
Zweden	57
Estland	58
Portugal	65
Luxemburg	65
België	66
Italië	66
Slovakije	70
Spanje	71
Nederland	74
Slovenië	74
Hongarije	76
Griekenland	83
Duitsland	84
Verenigd Koninkrijk	84
Tsjechië	85
Finland	88

Het Belgisch gebruik bevindt zich tussen, enerzijds, een lager gebruik in meerdere Scandinavische landen, en, anderzijds, een hoger Duits, Nederlands of Brits gebruik bijvoorbeeld.

[11] OESO Organisatie voor Economische Samenwerking en Ontwikkeling
[12] DDD Defined Daily Dose zoals gedefinieerd door de Wereld Gezondheidsorganisatie WHO voor elk geneesmiddel.
[13] Code ATC A10 alle hypoglycemiërende farmaca

Referenties

Kamer van Volksvertegenwoordigers, Kamercommissie van Volksgezondheid, Parlementaire vragen over het gebruik van antidiabetica in België met antwoorden van de Minister van Volksgezondheid en Sociale Zaken. Zittingen van 25.5.2016 en van 8.7.2016.

Farmaceutische databank van de OESO (OECD Organisation for Economic Cooperation and Development). Geconsulteerd op de website www.oecd.org.

Lefèbvre PJ. Glucagon and its family revisited. Diabetes Care 1995;18:715-730.

RIZIV Consensusvergadering van 29.11.2012, Brussel. Doelmatige medicamenteuze behandeling bij type 2-diabetes in de eerste lijnsgezondheidszorg. http://www.inami.fgov.be/nl/publicaties/Paginas/consensusvergaderingen-juryrapport.aspx#.V9wC_K1f1LM

Chiffres sur le remboursement des agonistes du récepteur du GLP-1 en ambulatoire

Marc Van de Casteele, interniste PhD

dépt. Politique Pharmaceutique INAMI-RIZIV

& dépt. Gastro-entéro-hépatologie UZ-KU Leuven

Introduction

Les données proviennent de la banque de données Pharmanet de l'INAMI et contiennent les factures de conditionnements remboursés et délivrés par les pharmacies ouvertes au publique. Aucune utilisation à l'hôpital n'est reprise. La banque de données Pharmanet est anonymisée mais suffisamment détaillée pour fournir l'utilisation individuelle d'un patient. Par conséquent, les patients ne sont pas doublement comptés en cas de 2 délivrances pendant la même année ; le patient individuel n'est compté qu'une seule fois pour l'année en question.

Nous nous sommes limités aux données des années 2012 – 2015 pour des raisons de brièveté.

Le Code pharmacologique ATC (càd anatomique-thérapeutique-chimique) établi par l'OMS Organisation Mondiale de la Santé a été utilisé dans la recherche des données. Le DDD (defined daily dose) également établi par l'OMS est utilisé comme paramètre de volume car il permet une addition logique des délivrances pharmaceutiques quel que soit le conditionnement délivré. En somme, les paramètres utilisés ici sont 'nombre de patients' uniques, 'nombre de DDD' et 'dépenses INAMI'.

Comment l'utilisation des agonistes GLP-1 évolue-t-elle en Belgique ?

L'utilisation des GLP-1 en Belgique pendant les années 2012-2015 est donnée dans les 3 tableaux suivants. Les paramètres présentés concernent respectivement le nombre de patients (N), le volume (millions DDD) et les dépenses INAMI (millions €).

Nombres de patients belges sous un agoniste GLP-1 (N)				
	2012	**2013**	**2014**	**2015**
Classe des agonistes GLP-1	12.299	13.576	16.271	19.326
BYETTA exénatide	3.851	3.214	2.202	1.036
BYDUREON exénatide, microsphères			1.750	4.682
VICTOZA liraglutide	8.699	10.409	10.565	10.119
LYXUMIA lixisénatide		199	2.708	3.578
EPERZAN albiglutide				1.065
TRULICITY dulaglutide				

Volume d'utilisation belge des agonistes GLP-1 (millions DDD)				
	2012	**2013**	**2014**	**2015**
Classe des agonistes GLP-1	3,5	4,0	4,6	5,8
BYETTA exénatide	1,2	1,0	0,8	0,5
BYDUREON exénatide, microsphères			0,4	1,7
VICTOZA liraglutide	2,3	3,0	3,2	3,2
LYXUMIA lixisénatide		0,0	0,2	0,3
EPERZAN albiglutide				0,1
TRULICITY dulaglutide				

Dépenses INAMI pour les agonistes GLP-1 (millions €)				
	2012	**2013**	**2014**	**2015**
Classe des agonistes GLP-1	11,9	13,8	16,1	19,2
BYETTA exénatide	3,5	3,0	2,3	1,6
BYDUREON exénatide, microsphères			0,8	3,2
VICTOZA liraglutide	8,4	10,7	11,5	11,3
LYXUMIA lixisénatide		0,0	1,6	2,6
EPERZAN albiglutide				0,5
TRULICITY dulaglutide				

Remarque sur les 2 tableaux ci-dessus : suite à des arrondissements des montants individuels, la somme peut ne pas correspondre au montant total donné.

Il ressort de ces 3 tableaux que la classe des agonistes GLP-1 est en croissance constante càd chaque année des milliers de nouveaux patients s'ajoutent. Il ne s'agit donc pas d'une répartition d'un groupe de diabétiques de type 2 par des traitements offerts par différentes firmes (= principe de « la tarte » coupée en morceaux) comme certains représentants de l'industrie pharmaceutique prétendent.

Comment les données sur les agonistes GLP-1 se rapportent-elles sur l'ensemble de la pharmacothérapie antidiabétique ?

Les 3 tableaux suivants reprennent les données respectivement des nombres de patients, du volume d'utilisation et des dépenses INAMI en Belgique. Lorsqu'il est question du grand total, il est clair que l'ensemble de la pharmacothérapie antidiabétique porte sur toutes les formes du diabète, et donc pas seulement le diabète de type 2.

	Nombres de patients diabétiques traités pharmacologiquement (N)			
	2012	**2013**	**2014**	**2015**
Classe des agonistes GLP-1	12.299	13.576	16.271	19.326
metformine	459.820	477.035	493.798	509.730
metformine en association fixe[1]	15.650	12.076	8.160	10.624
sulfonylurées	170.306	167.611	168.937	168.761
répaglinide	43.308	40.601	38.092	36.285
pioglitazone	1.757	1.453	1.246	1.137
gliptines	47.084	55.502	60.447	63.074
gliflozines			34	2.928
Total[2] traitements oraux ± GLP-1 :	530.014	546.878	560.584	575.009
GLP-1 en %	*2,3 %*	*2,5 %*	*2,9 %*	*3,4 %*
insulines et analogues d'insuline	144.366	147.211	149.645	152.026
Grand total[3] médicaments:	602.763	620.259	634.708	649.489
GLP-1 en %	*2,0 %*	*2,2 %*	*2,6 %*	*3,0 %*

Rappelons qu'énormément de patients prennent plus qu'un principe actif pour traiter leur diabète. Il ne faut pas additionner les nombres de patients des différentes classes pharmacologiques, si non, un double comptage de patients se fait directement.

Le nombre de patients traités par un agoniste GLP-1 augmente chaque année en nombre absolu et en pourcentage de l'ensemble de tous les patients diabétiques de ce pays.

[1] Metformine en association fixe: GLUCOVANCE; JANUMET; EUCREAS; KOMBOGLYZE; JENTADUETO; VIPDOMET; VOKANAMET; SYNJARDY.
[2] Code ATC A10B Médicaments hypoglycémiants PO et incrétinomimétiques
[3] Code ATC A10 Médicaments hypoglycémiants

Volume d'utilisation de médicaments antidiabétiques (millions DDD)				
	2012	**2013**	**2014**	**2015**
Classe des agonistes GLP-1	3,5	4,0	4,6	5,8
metformine	96,0	100,3	104,1	107,8
metformine en association fixe[4]	3,1	3,7	2,3	3,0
sulfonylurées	60,6	60,9	62,2	62,9
répaglinide	11,5	10,6	9,8	9,2
pioglitazone	0,5	0,4	0,3	0,3
gliptines	13,1	16,0	17,9	19,1
gliflozines			0,0	0,3
Total[5] traitements oraux ± GLP-1 :	188,3	195,9	201,2	208,4
GLP-1 en %	*1,9 %*	*2,0 %*	*2,3 %*	*2,8 %*
insulines et analogues d'insuline	66,7	68,1	69,1	70,3
Grand total[6] médicaments:	255,0	263,9	270,3	278,6
GLP-1 en %	*1,4 %*	*1,5 %*	*1,7 %*	*2,1 %*

Remarque sur le tableau ci-dessus et celui-ci-dessous : suite à des arrondissements des montants individuels, la somme peut ne pas correspondre au montant total donné.

Le volume d'utilisation des agonistes GLP-1 augmente chaque année que ce soit exprimé en nombre absolu (millions DDD) ou en pourcentage du volume total de la pharmacothérapie antidiabétique. La proportion de volume des agonistes GLP-1, qui se situe entre 2 à 3 % du volume total, est en rapport avec le nombre de patients diabétiques traités.

[4] Metformine en association fixe: GLUCOVANCE; JANUMET; EUCREAS; KOMBOGLYZE; JENTADUETO; VIPDOMET; VOKANAMET; SYNJARDY.
[5] Code ATC A10B Médicaments hypoglycémiants PO et incrétinomimétiques
[6] Code ATC A10 Médicaments hypoglycémiants

Dépenses INAMI des médicaments antidiabétiques (millions €)				
	2012	**2013**	**2014**	**2015**
Classe des agonistes GLP-1	11,9	13,8	16,1	19,2
metformine	20,9	21,7	22,8	23,2
metformine en association fixe[7]	2,6	3,1	3,2	4,3
sulfonylurées	11,8	10,8	11,0	10,7
répaglinide	3,8	3,3	3,0	2,8
pioglitazone	0,6	0,4	0,3	0,3
gliptines	19,3	22,9	25,4	27,0
gliflozines[8]			0,0	0,9
Total[9] traitements oraux ± GLP-1 :	71,0	76,0	81,8	88,3
GLP-1 en %	*16,8 %*	*18,2 %*	*19,7 %*	*21,7 %*
insulines et analogues d'insuline	79,0	81,0	82,8	85,1
Grand total[10] médicaments:	150,0	157,0	164,7	173,3
GLP-1 en %	*7,9 %*	*8,8 %*	*9,8 %*	*11,1 %*

Les dépenses INAMI pour la classe des agonistes GLP-1 augmentent constamment aussi bien en montants absolus qu'en pourcentage du coût pharmaceutique total des médicaments antidiabétiques. Nous constatons que, pour l'année 2015, la classe des agonistes GLP-1 représentait 3,0 % des patients diabétiques, 2,1 % du volume pharmaceutique et déjà 11,1% du coût pharmaceutique. Exprimé par rapport au total des traitements oraux ± agonistes GLP-1, la disproportion des agonistes GLP-1 devient plus frappante : 3 % des patients sous agonistes GLP-1 représentent un coût pharmaceutique d'un cinquième des dépenses.

[7] Metformine en association fixe: GLUCOVANCE; JANUMET; EUCREAS; KOMBOGLYZE; JENTADUETO; VIPDOMET; VOKANAMET; SYNJARDY.

[8] Comme le remboursement des gliflozines est conditionné à des ristournes tenues confidentielles, les montants indiqués ne reflètent pas nécessairement le coût réel pour l'assurance-maladie obligatoire.

[9] Code ATC A10B Médicaments hypoglycémiants PO et incrétinomimétiques

[10] Code ATC A10 Médicaments hypoglycémiants

Combien de patients traités par un agoniste GLP-1 prennent de l'insuline ?

Pour la réponse à cette question, nous avons considéré les patients traités par un agoniste GLP-1 en 2015 dont le nombre est de N=19.326 patients. Afin de bien déterminer une réelle co-administration d'un agoniste GLP-1 et de l'insuline (ou un analogue d'insuline), l'année 2015 a été divisée en 4 trimestres. Ceci donne comme résultat :

Nombre de patients en 2015 co-traités agoniste GLP-1 + insuline/analogue d'insuline			
N	Sans insuline	Avec insuline	Total pour l'année 2015
Trimestre 1	11.838	2.378	19.326
Trimestre 2	12.259	2.617	
Trimestre 3	12.244	2.602	
Trimestre 4	12.726	3.047	

Il s'avère que la majorité des patients n'a pas reçu de l'insuline. Rappelons que 3 des 6 agonistes GLP-1 ont le remboursement ensemble avec l'insuline : BYETTA, LYXUMIA et EPERZAN.

Est-ce que les patients traités par un agoniste GLP-1 sont suivis dans le trajet de soins diabète de type 2 ?

Pour identifier un patient dans la banque de données pharmaceutique Pharmanet (INAMI) comme étant suivi dans le trajet de soins diabète de type 2, la méthode suivante a été appliquée. Un patient était considéré comme suivi dans le trajet de soins lorsqu'au moins une prestation pharmaceutique typique du trajet de soins a été facturé au cours de l'ensemble de la période 2012-2015. Il s'agit des prestations pharmaceutiques de type délivrance de tigettes, glucomètre et autres[11]. De cette façon, la banque de données Pharmanet nous donne un nombre de patients dans le trajet de soins de 22.971 en 2012, 26.796 en 2013, 30.758 en 2014 et de 35.797 en 2015. Comme nous avons pu constater, il manque environs 20% des patients suivis dans le trajet de soins. Par conséquent, les chiffres que nous vous donnons ci-dessous n'est donc une approximation (mais tout de même de 80%) des patients dans le trajet de soins diabète de type 2.

Groupe de patients traités par un agoniste GLP-1 et suivis dans le trajet de soins diabète de type 2 (°)				
	2012	**2013**	**2014**	**2014**
Nombre de patients: N absolu et % du total	7.384 *(60%)*	8.529 *(63%)*	10.137 *(62%)*	11.570 *(60%)*
Volume: millions DDD et % du total	2,3 *(66%)*	2,7 *(67%)*	3,0 *(65%)*	3,7 *(64%)*
Dépenses INAMI : millions € et % du total	7,6 *(64%)*	9,2 *(67%)*	10,8 *(67%)*	12,5 *(65%)*

(°) Méthode d'extraction n'étant pas 100% correcte, voir texte sur le degré de sous-estimation.

Le total mentionné dans le Tableau *(= 100 %)* fait référence à l'ensemble des agonistes GLP-1 en Belgique.

Même en tenant compte d'un certain degré de sous-estimation, il ressort que la grande majorité, sûrement ≥ 60% des patients traités par un agoniste GLP-1, sont suivis dans le trajet de soins diabète de type 2.

[11] La liste complète des prestations pharmaceutiques liées au trajet de soins diabète de type 2 contient les codes suivants: 754176, 754191, 754250, 754272, 757514, 757536, 757551 et 757573.

Où est-ce que la consommation belge de médicaments antidiabétiques se situe en Europe ?

Pour répondre à cette question, nous avons consulté la banque de données pharmaceutiques de l'OCDE[12]. La comparaison internationale s'est faite en utilisant le nombre de DDD par 1.000 habitants par jour, ce qui facilite évidemment une comparaison entre des pays. Les données sont disponibles pour l'année 2014 ; remarquons que la banque de données de l'OCDE ne dispose pas de chiffres français.

Les données disponibles pour les pays européens sont présentées par ordre croissant.

Pays européen (situation en 2014)	**Nombre de DDD[13] de médicaments antidiabétiques[14] prescrits pour 1.000 habitants par jour**
Autriche	40
Islande	42
Norvège	50
Danemark	53
Suède	57
Estonie	58
Portugal	65
Luxembourg	65
Belgique	66
Italie	66
Slovaquie	70
Espagne	71
Pays-Bas	74
Slovénie	74
Hongrie	76
Grèce	83
Allemagne	84
Royaume-Uni	84
République Tchèque	85
Finlande	88

L'utilisation belge se situe entre une moindre consommation dans plusieurs pays scandinaves d'un côté et une importante consommation allemande, hollandaise et britannique p.ex. de l'autre côté.

[12] OCDE Organisation de Coopération et de Développement Economiques
[13] DDD Defined Daily Dose telle que définie par l'Organisation Mondiale de la Santé pour chaque médicament.
[14] Code ATC A10: tout médicament antidiabétique confondu.

Références

Chambre des Représentants, Commission de la Santé Publique, Questions parlementaires sur l'utilisation des antidiabétiques en Belgique et réponses de la Ministre de la Santé Publique et Affaires Sociales. Séances du 25.5.2016 et du 8.7.2016.

Banque de données pharmaceutiques de l'OCDE (OECD Organisation for Economic Cooperation and Development). Consultée en ligne sur le siteweb www.oecd.org.

Lefèbvre PJ. Glucagon and its family revisited. Diabetes Care 1995;18:715-730.

INAMI Conférence de consensus du 29.11.2012, Bruxelles. Prise en charge médicamenteuse efficiente du diabète de type 2 en première ligne de soins. http://www.inami.fgov.be/fr/publications/Pages/reunions-consensus-rapports-jury.aspx#.V9vdfK1f1LM

Objectifs et approches thérapeutiques pour le diabète de type 2 -

Objectifs généraux et approches pour un traitement d'un adulte présentant un diabète de type 2

Therapeutische doelen en aanpak bij type 2-diabetes -

Algemene doelen en aanpak van behandeling van een volwassen patiënt met type 2-diabetes

Commentaires de l'expert / Commentaar van de deskundige
Prof. André Scheen, ULg

Objectifs généraux et approches pour un traitement d'un adulte présentant un diabète de type 2

André J. Scheen

Professeur émérite, Université de Liège
Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques
Unité de Pharmacologie clinique
CHU Sart Tilman, Liège

Dualités d'intérêt : Au cours des 3 dernières années, A.J. Scheen a été orateur invité, membre d'un conseil scientifique et/ou investigateur clinicien pour AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, GSK, Janssen, Merck Sharp & Dohme, Novartis, NovoNordisk et Sanofi.

Questions posées par le jury

Quels sont les objectifs généraux d'un traitement d'un patient adulte présentant un diabète de type 2 et quelles approches sont-elles à prendre en compte ?

INTRODUCTION

Longtemps considéré comme un « petit diabète », le diabète de type 2 (DT2) représente, maintenant, un problème majeur de santé publique, en raison de sa prévalence en constante augmentation et des complications multiples, à la fois de micro- et de macro-angiopathie, auxquelles sont exposés les patients atteints par cette maladie. Le coût sociétal est important et ce, quel que soit le pays considéré, même s'il existe des disparités [1]. Le DT2 expose à un risque accru de mortalité prématurée, en particulier dans la population jeune, avec un mauvais contrôle glycémique et une néphropathie [2]. La réduction de l'espérance de vie est surtout due à une incidence plus élevée et une sévérité plus marquée des maladies cardiovasculaires, notamment coronaires [3].

L'**étiopathogéni**e du DT2 est complexe, avec une forte composante génétique, ainsi qu'en témoigne la ségrégation familiale très fréquemment observée, mais aussi avec une influence majeure de l'environnement. C'est particulièrement le cas d'une mauvaise hygiène de vie qui favorise la prise de poids et le développement d'une obésité, surtout lorsque l'adiposité présente une distribution avec une prédominance abdominale [4].

La **physiopathologie** du DT2 est dominée par un double déficit, comprenant à la fois une perte de masse et de fonction des cellules B du pancréas, ce qui entraîne une réduction des capacités d'insulinosécrétion, et une augmentation de l'insulinorésistance dans divers tissus insulinosensibles, en particulier le foie, le muscle squelettique et le tissu adipeux [5]. Pendant longtemps, l'insulinorésistance peut être compensée par une augmentation de l'insulinosécrétion (même si le déficit de la phase précoce d'insulinosécrétion en réponse à une charge orale en glucose est présente relativement tôt dans le décours de la maladie, alors responsable d'une diminution de la tolérance au glucose) [5]. Cependant, l'insulinosécrétion finit par s'épuiser progressivement, de telle sorte qu'une hyperglycémie de plus en plus importante apparaît. Mis à part ces deux déficits majeurs (insulinorésistance et insulinopénie), connus depuis longtemps et classiques, il existe d'autres anomalies parmi lesquelles ont été décrites récemment une augmentation de la sécrétion de glucagon, une diminution de l'effet

dit « incrétine » au niveau intestinal et une augmentation du seuil rénal de réabsorption du glucose [6].

L'**histoire naturelle** du DT2 est relativement bien connue. Elle est caractérisée par une hyperglycémie qui reste longtemps asymptomatique, de telle sorte que de nombreux patients DT2 restent non diagnostiqués ou le sont trop tardivement, alors que sont déjà apparues des complications. A ce moment, l'insulinosécrétion est déjà très altérée (amputée d'au moins 50 %). Un premier objectif est donc de dépister les patients à risque dont les caractéristiques sont bien connues (histoire familiale, obésité abdominale, marqueurs du syndrome métabolique, âge). Dans la plupart des cas, lorsque le diagnostic de DT2 est posé, l'insulinosécrétion s'épuise progressivement dans les années qui suivent, ce qui conduit à une dégradation quasi inéluctable de l'équilibre glycémique et impose une intensification progressive du traitement anti-hyperglycémiant. Dans ce cas, la prise en charge sera plus complexe, plus onéreuse et, hélas aussi, moins performante.

Le **traitement** doit faire la part belle aux mesures hygiéno-diététiques qui sont essentielles dans la prise en charge d'un patient DT2. Elles comprennent le régime alimentaire et l'exercice physique [7]. Il convient de promouvoir le respect d'une alimentation équilibrée, souvent restreinte en calories pour favoriser une perte de poids (chez les patients en surpoids ou obèses, qui représentent 80 % des personnes avec un DT2), en graisses saturées et en sucres à index glycémique élevé. La pratique régulière d'une activité physique est également recommandée, chez des patients le plus souvent très sédentaires [8]. Si ces mesures d'hygiène de vie ne suffisent pas, un traitement pharmacologique devra être instauré. Classiquement, ce traitement vise à corriger les deux principales anomalies physiopathologiques, avec la prescription de médicaments qui stimulent la sécrétion d'insuline (agents insulinosécréteurs, dominés pendant longtemps par les sulfamides hypoglycémiants) et/ou de médicaments qui réduisent la résistance à l'insuline (agents insulinosensibilisateurs) et diminuent la production de glucose par le foie (metformine, glitazones) [6,9,10]. Maintenant, de nouveaux médicaments ciblent d'autres déficits, avec l'émergence des agents qui potentialisent l'effet incrétine intestinal (les inhibiteurs de l'enzyme dipeptidyl peptidase-4 ou DPP-4, mieux connus sous le nom de gliptines [11] et les agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1 ou GLP-1), médications qui diminuent également la sécrétion de glucagon [12]. Enfin, récemment ont été commercialisés des médicaments qui réduisent la réabsorption du glucose dans les tubules proximaux, les inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 ou SGLT2, connus aussi sous le nom de gliflozines, qui forcent une glucosurie et réduisent la glucotoxicité [13]. Comme déjà mentionnés, le traitement avec l'évolution de la maladie, devient de plus en plus

complexe, passant d'une monothérapie (la metformine étant le premier choix) à une bithérapie puis éventuellement une trithérapie orale, avec également la possibilité de recours à des médicaments injectables, à savoir, pendant longtemps, la seule insuline (avec différents schémas d'injection possibles) avec comme alternative, depuis quelques années, les agonistes des récepteurs du GLP-1 [14-16]. Ces traitements pharmacologiques visent à contrôler au mieux l'hyperglycémie, à jeun et en phase post-prandiale, de façon à maintenir les taux de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) aussi proches que possible des valeurs normales (approche individualisée recommandée), mais en évitant la survenue des hypoglycémies (voir ci-dessous) [14-16].

Le **syndrome métabolique** est extrêmement fréquent chez les personnes DT2, lié essentiellement à l'obésité abdominale et à l'insulinorésistance. Il se définit par la combinaison de plusieurs anomalies, toutes facteurs de risque cardiovasculaire, avec outre l'hyperglycémie définissant précisément le diabète, une hypertension artérielle, une dyslipidémie (typiquement, triglycérides élevés, cholestérol HDL abaissé et cholestérol LDL avec des particules petites et denses plus athérogènes) et d'autres anomalies associées comme une hyperuricémie, une inflammation silencieuse, … On estime que 80 % des patients DT2 sont porteurs d'un syndrome métabolique et ce cumul de facteurs de risque les exposent à un risque accru de maladies cardiovasculaires [17]. Ainsi, si l'hyperglycémie en tant que telle est le principal facteur de risque de la microangiopathie diabétique (typiquement la rétinopathie et la neuropathie), le syndrome métabolique, au sens large, fait le lit à la macroangiopathie (infarctus du myocarde et accidents vasculaires cérébraux ischémiques). La néphropathie, également fréquente parmi les patients DT2, pouvant aller jusqu'à l'insuffisance rénale terminale, est le plus souvent d'origine multifactorielle, avec la contribution de l'hyperglycémie chronique, de l'hypertension artérielle et éventuellement des infections urinaires avec pyélonéphrites récidivantes. La prise en charge du patient DT2 a donc évolué au cours des 15 dernières années d'une vue relativement, voire exclusivement, glucocentrique à une approche dite globale ciblant tous les facteurs de risque (principalement l'hypertension artérielle et la dyslipidémie) et non plus seulement l'hyperglycémie [18,19].

Les **complications** du DT2 représentent un coût considérable [1], comme montré par les résultats de l'étude européenne CODE-2 au début des années 2000 [20], en ce compris la Belgique [21], données encore confirmées par une étude danoise récente [22]. Les complications de microangiopathie grèvent principalement la qualité de vie (par exemple, la rétinopathie peut aller jusqu'à la cécité ou encore la neuropathie peut conduire à la problématique dite du « pied diabétique ») alors que la macroangiopathie contribue à hypothéquer l'espérance de

vie, principalement avec la survenue d'un infarctus du myocarde (on estime qu'environ 50 % des patients DT2 vont décéder d'une coronaropathie et de ses complications). Le risque d'infarctus du myocarde ou des accidents vasculaires cérébraux est multiplié par 2 à 4 chez les personnes DT2 par rapport à des individus non diabétiques (ce risque relatif est d'autant plus important que les patients sont jeunes) [2], et le risque relatif d'artériopathie périphérique est encore plus élevé, avec une incidence d'accrue d'amputations plus ou moins extensives [18,19]. Enfin, dans les centres de dialyse, les patients DT2 représentent une proportion de plus en plus importante des personnes admises pour insuffisance rénale terminale; il s'agit surtout de patients qui ont une longue durée de diabète mal équilibré, avec une contribution d'hypertension artérielle, et qui ont eu la chance d'échapper ou de survivre aux pathologies CV grâce aux approches déjà mentionnées et qui seront développées ci-dessous.

Le **but principal du traitement** consistera donc à prévenir ou, à tout le moins, ralentir l'évolution des différentes complications diabétiques, en faisant appel à une approche globale ciblant l'hyperglycémie et tous les facteurs de risque, en ce compris le tabagisme et les principales composantes du syndrome métabolique [4,23]. L'étude danoise STENO-2 a été particulièrement exemplative à cet égard, démontrant une réduction des complications diabétiques graves, notamment cardiovasculaires, de plus de 50 % grâce à cette approche globale [24,25]. Un résumé des conseils pour une bonne prise en charge des patients DT2, rédigé par l'American Diabetes Association (ADA) à l'intention des médecins de première ligne, a été publié récemment [26].

Les **moyens à utiliser** pour accroître te taux de réussite d'une approche globale du patient adulte DT2 doivent faire appel à deux grandes approches complémentaires, à la fois individuelles centrée sur le « soignés » et collective impliquant les « soignants »: d'une part, une implication et une motivation du patient grâce à une « éducation thérapeutique » prodiguée si possible par une équipe multidisciplinaire (ou mieux interdisciplinaire), en insistant sur l'adhérence au traitement [27]; d'autre part, une meilleure intégration des soins procurés par les médecins de première et seconde ligne et par l'ensemble du personnel paramédical dans une approche dite de « shared care », évitant l'inertie clinique [28]. Ces deux stratégies doivent se compléter de façon harmonieuse et s'intégrer dans une approche personnalisée centrée sur le patient, tenant compte de ses caractéristiques médicales, mais aussi culturelles et psycho-sociales [14-16].

Des **recommandations internationales** ont été publiées récemment par diverses sociétés scientifiques. L'ADA et la Société Européenne pour l'Etude du Diabète (EASD) ont publié conjointement un document résumant la prise en charge proposée pour contrôler au

mieux l'hyperglycémie du patient DT2 en 2012 [14], avec une actualisation début 2015 [15], et le même type de document de consensus proposant un « Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm » a été publié l'American College of Endocrinology en 2016 [16]. Par ailleurs, la Société Européenne de Cardiologie (ESC), en collaboration avec l'EASD, a publié en 2013 les recommandations de prise en charge du patient diabétique ou pré-diabétique à risque cardiovasculaire [18], et les sociétés américaines (American Heart Association et ADA) ont suivi avec un document du même type en 2015 [19]. Classiquement, l' « Evidence-Based Medicine » (EBM) hiérarchise les recommandations en trois grandes classes (I, II, III), selon le niveau de preuves (A, B, C), plus ou moins élevé, dérivé des données factuelles de la littérature scientifique. Celles-ci sont principalement générées par les essais cliniques contrôlés ou, à défaut, par des études observationnelles de qualité (tableau 1). Les recommandations internationales utilisent systématiquement ce type de classification, ce qui sera également le cas les quelques tableaux repris dans cet article général [29], adaptés du document européen [18].

Après cette introduction, sans doute un peu longue mais a priori indispensable pour comprendre le contexte général de la problématique complexe du DT2, nous envisagerons, successivement et plus en détail, quelques points spécifiques susceptibles de contribuer à apporter des réponses aux questions posées par le jury (voir en-tête de cet article).

MESURES HYGIENO-DIETETIQUES PRIVILEGIEES

L'amélioration du style de vie reste la pierre angulaire de l'approche du sujet diabétique à risque ou déjà atteint d'une pathologie cardiovasculaire. Cette stratégie a été testée dans l'étude LOOK-AHEAD, avec un certain succès même s'il n'a pas été possible de démonter une réduction de la mortalité cardiovasculaire après un suivi sans doute trop court d'environ 3 années [7]. L'objectif est d'arrêter le tabagisme, de privilégier une alimentation plus saine, de type méditerranéen [30], et de favoriser la pratique régulière d'une activité physique [8] (tableau 2). La quantité et, surtout, le type de graisses ingérées sont importants à considérer. En cas d'excès de poids ou d'obésité, l'obtention d'un amaigrissement ne peut être que bénéfique avec un impact positif simultanément sur plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire chez le patient DT2 et sur le risque de développer un DT2 chez les personnes pré-diabétiques (voir plus loin : chapitre « contrôle du poids corporel »). La pratique régulière d'une activité physique adaptée à chaque patient doit être également conseillée, avec la mise en évidence d'une amélioration, non seulement de la glycémie, mais aussi d'une série de facteurs de risque cardiovasculaire [8].

Le respect des mesures hygiéno-diététiques permet de réduire le recours aux traitements pharmacologiques, notamment anti-hyperglycémiants [30]. Force est cependant de constater que les efforts consentis sont insuffisants, non seulement de la part des patients, pas toujours motivés, mais aussi au niveau de notre société de consommation, favorisant une nourriture riche et la sédentarité.

CONTROLE DE LA GLYCEMIE

Le traitement de l'hyperglycémie du patient DT2 a fait l'objet d'un « consensus statement » de la part d'un comité d'experts de l'ADA et de l'EASD publié en 2012 [14], actualisé en 2015 [15]. Ce document insiste sur une approche centrée sur le patient, en individualisant les cibles d'HbA_{1c} en fonction du profil spécifique de chaque patient, d'une part, et argumente le choix des approches pharmacologiques selon une escalade par étapes successives, d'autre part. Le niveau d'HbA_{1c} ciblé est généralement < 7%, mais il faut tenir compte de l'âge du patient, de la durée de son diabète, du risque hypoglycémique et de la présence de comorbidités (tableau 3). La metformine est le premier choix chez le patient DT2, après vérification de la fonction rénale [14,15]. Depuis les résultats de la grand étude « United Kingdom Prospective Diabetes Study » (UKPDS), la metformine est considérée comme ayant le meilleur profil bénéfice/risque, en l'absence d'une insuffisance sévère (< 30 ml/min de clairance) ou d'un état hémodynamique instable, et elle s'est montrée efficace et bien tolérée même dans des populations à risque (sujets âgés, coronariens, insuffisants rénaux légers à modérés, insuffisants cardiaques stables) [31]. Elle offre l'avantage de ne pas induire d'hypoglycémie, de ne pas faire prendre du poids (une légère baisse est même généralement observée) et d'être très peu coûteuse, ce qui en fait un premier choix incontesté. Par contre, il est plus difficile de choisir parmi les diverses combinaisons médicamenteuses en cas d'échec de la monothérapie par metformine, avec pas moins de six possibilités proposées au clinicien (et davantage encore aux Etats-Unis où des médicaments non commercialisés en Europe sont disponibles) [14-16]. Le choix était basé sur une série de critères cliniques relativement « mous ».

Jusqu'il y a peu, aucun antidiabétique oral (hormis la metformine dans le sous-groupe de l'UKPDS) n'avait apporté la preuve irréfutable d'une protection cardiovasculaire et d'une réduction de mortalité [32]. Au cours de la dernière année, cependant, l'empagliflozine, un inhibiteur des SGLT2, dans l'étude EMPA-REG OUTCOME [33,34] et le liraglutide, un agoniste des récepteurs du GLP-1, dans l'étude LEADER [35] ont démontré une réduction significative des événements cardiovasculaires majeurs, de la mortalité cardiovasculaire et de la mortalité totale chez des patients DT2 à haut risque (ayant déjà présenté un événement, pour la plupart).

Une autre étude favorable vient d'être publiée avec un autre agoniste des récepteurs du GLP-1, le sémaglutide, non encore commercialisé à ce jour, dans l'essai SUSTAIN-6 [36]. L'analyse comparative des résultats obtenus avec ces médicaments avec ceux rapportés dans d'autres essais cliniques avec d'autres médicaments anti-hyperglycémiants (les inhibiteurs de la DPP-4 ou gliptines, notamment) suggère que les effets favorables obtenus seraient largement indépendants de l'amélioration du contrôle glycémique et pourraient résulter d'une combinaison d'effets sur divers facteurs de risque, dont une perte de poids, et une amélioration de la pression artérielle [37], voire pour l'empagliflozine d'un effet hémodynamique [38] lié, au moins en partie, à son action diurétique [39].

Il est intéressant de noter que les médicaments anti-hyperglycémiants qui ont rapporté une amélioration du pronostic entraînent une certaine perte de poids et ne s'accompagnent pas d'un risque accru d'hypoglycémies, dont on connaît le rôle délétère sur le plan du risque cardiovasculaire, comme démontré dans l'étude ACCORD [40] et ADVANCE [41]. En l'absence d'antécédents de maladie cardiovasculaire, la balance bénéfices/risques doit être analysée individuellement comme recommandé dans la prise de position de l'ADA-EASD [14,15]. Il convient de pondérer le risque de prise pondérale et de survenue d'une hypoglycémie, dommageable chez les personnes à risque cardiovasculaire, comme indiqué dans les documents [14,15], mais aussi, sans doute, de prendre en considération les effets potentiels favorables des médications anti-hyperglycémiantes utilisées sur d'autres facteurs de risque comme la pression artérielle ou la dyslipidémie [16].

La problématique des hypoglycémies est particulièrement importante et représente un frein majeur dans la quête d'un excellent contrôle métabolique [42,43]. Les conséquences peuvent être dramatiques, surtout chez les patients DT2 âgés traités par sulfamides hypoglycémiants ou par insuline [44]. Une étude belge récente a tenté d'évaluer les répercussions de ces hypoglycémies sévères, conduisant à des hospitalisations, en termes de conséquences pour le patient et de coût pour la sécurité sociale [45]. Outre les hypoglycémies sévères, les hypoglycémies légères à modérées empoisonnent la qualité de vie des patients diabétiques, imposent un renforcement de l'autosurveillance glycémique et entravent l'adhérence au traitement prescrit, avec maintien d'une « hyperglycémie de sécurité », dommageable sur le plan du risque de complications à terme [42,43]. Tout médicament qui améliore le contrôle glycémique sans induire d'hypoglycémie est donc le bienvenu.

CONTROLE DE LA PRESSION ARTERIELLE

Le patient diabétique présente fréquemment une hypertension artérielle [46] Le contrôle de la pression artérielle améliore sensiblement le pronostic cardiovasculaire dans la population générale, et, peut-être encore davantage, chez les patients diabétiques [46-48]. Cependant, les cibles proposées sont devenues moins strictes, en particulier chez le patient diabétique coronarien, avec comme objectif d'abaisser la pression en-dessous de 140/85 mm Hg (tableau 4) [47]. Une combinaison d'antihypertenseurs est souvent nécessaire, mais doit toujours comprendre un inhibiteur du système rénine-angiotensine-aldostérone (RAAS), a fortiori s'il existe une microalbuminurie ou une protéinurie. Le double blocage du système RAAS n'est plus recommandé chez le patient diabétique. Un traitement par bêta-bloquant cardiosélectif n'est pas contre-indiqué chez le patient diabétique, même traité par insuline, s'il existe une indication cardiologique. Le risque hypoglycémique lié aux inhibiteurs bêta-1 sélectifs paraît, en effet, très faible, en comparaison des avantages apportés par ces molécules [49].

Le contrôle de la pression artérielle chez le patient DT2 est non seulement important pour réduire le risque cardiovasculaire, mais aussi, le risque de progression vers l'insuffisance rénale terminale, comme démontré dans de nombreuses études réalisées avec divers agents antihypertenseurs, dont surtout les inhibiteurs du RAAS [46]. Un effet positif du contrôle de la pression artérielle sur l'évolution de la rétinopathie diabétique a également été rapporté.

PRISE EN CHARGE DE LA DYSLIPIDEMIE

Les dernières recommandations européennes concernant la prise en charge des dyslipidémies, dans la population générale et chez les patients diabétiques ont été publiées en 2011 [50]. Les américains ont proposé, en 2013, des recommandations quelque peu différentes, privilégiant notamment une baisse de 50 % du taux de cholestérol LDL plutôt que l'atteinte d'une valeur cible [51]. Cependant, pour différentes raisons explicitées dans un article précédent [52], un groupe d'experts multidisciplinaires belges a décidé de se conformer aux recommandations européennes [50]. Les patients diabétiques ont un statut particulier dans ces recommandations et sont classées en deux catégories, à très haut risque cardiovasculaire ou à haut risque cardiovasculaire. Chez les patients à très haut risque (cumul de plusieurs facteurs de risque, présence d'une complication cardiovasculaire, atteinte d'un organe cible, insuffisance rénale y compris une microalbuminurie ou protéinurie) la valeur cible du LDL cholestérol est < 70 mg/dl ou un abaissement du taux initial d'au moins 50%. Chez les

patients à haut risque cardiovasculaire, elle est < 100 mg/dl. La concentration de cholestérol non-HDL peut constituer une cible alternative chez le patient diabétique. Dans tous les cas de figure, une statine doit être prescrite, dont la dose sera titrée pour atteindre l'objectif avant d'envisager l'ajout de l'ézétimibe (tableau 5). La place des fibrates paraît limitée, notamment suite aux résultats de l'étude ACCORD-LIPID, où l'ajout du fénofibrate à la simvastatine n'a pas donné lieu à une réduction significative des événements cardiovasculaires et de la mortalité [53].

CONTRÔLE DU POIDS CORPOREL

La grande majorité des patients DT2 ont un surpoids et une obésité, qui contribue à aggraver le pronostic [54] et il est donc capital de considérer la problématique de l'obésité et celle du DT2 de concert [55]. Dès lors, l'obtention d'une perte de poids est un objectif important chez les patients DT2 obèses, ainsi qu'en témoigne le succès de la chirurgie bariatrique après échec des mesures hygiéno-diététiques. Certains médicaments antidiabétiques ont un effet contre-productif sur l'évolution du poids, comme les sulfamides, les glitazones ou encore l'insuline. Dans toute la mesure du possible, il convient de traiter les patients DT2 avec des médicaments qui facilitent la perte de poids plutôt que par des médicaments qui la favorisent [56]. C'est le cas avec les agonistes des récepteurs du GLP-1 et les inhibiteurs SGLT2. La perte de poids obtenue chez les patients DT2 non seulement améliore l'équilibre glycémique, mais aussi exerce un effet favorable sur d'autres facteurs de risque comme la pression artérielle et la dyslipidémie. Contrairement à ce qui été rapporté pour les autres facteurs de risque qui viennent d'être discutés, il n'y a pas de score d'évidence ni de niveau de recommandation concernant le contrôle du poids dans les recommandations européennes [18]. Cependant, il a été rapporté récemment qu'éviter une prise de poids chez le patient DT2, tout en maintenant un bon contrôle glycémique, permet de réduire significativement les coûts liés à des interventions médicales [57].

CONTRÔLE D'AUTRES FACTEURS DE RISQUE

Les patients DT2 sont davantage à risque d'accidents thrombotiques. La nécessité de prescrire un traitement antiagrégant plaquettaire chez tout patient diabétique et le choix du meilleur médicament ou de la meilleure combinaison thérapeutique ont fait l'objet de débat. Selon les dernières recommandations [18], la prescription d'aspirine ne doit pas être indiquée chez les patients diabétiques à faible risque cardiovasculaire. Elle peut être envisagée, sur une

base individuelle, en prévention primaire chez les patients diabétiques à très haut risque cardiovasculaire et s'impose de façon systématique en prévention secondaire, à la dose journalière de 75-160 mg. Le recours à d'autres antiagrégants plaquettaires plus puissants (clopidogrel, prasugrel, ticagrélor) peut s'envisager dans des circonstances particulières (tableau 6).

L'inflammation silencieuse est fréquemment observée chez les patients DT2, notamment en présence d'une obésité abdominale, et contribue certainement à la survenue de complications diverses, notamment cardio-rénales [58,59]. Les effets des médicaments antidiabétiques sur les marqueurs de cette inflammation silencieuse sont encore mal connus même si l'on sait que toutes les médications utilisées n'exercent pas les mêmes effets [60]. Des travaux complémentaires sont certainement nécessaires dans ce domaine.

ATTEINDRE LES GRANDS OBJECTIFS

Les grands objectifs d'une prise en charge globale du DT2 peuvent se résumer par la recherche d'une meilleure qualité de vie et d'une plus grande espérance de vie des patients. Ces objectifs passent par un meilleur contrôle de la glycémie, mais pas seulement (tableau 7). Il faut aussi éviter les hypoglycémies, ne pas induire de prise de poids et cibler les autres facteurs de risque cardiovasculaire

D'un point de vue médical, les diabétologues ont prôné une valeur cible d'HbA1c inférieure à 7 %, dans toute la mesure du possible. Il est maintenant admis que cette valeur doit être individualisée en fonction des caractéristiques du patient, point bien mis en exergue par l'avis des experts de l'ADA et de l'EASD [14,15]. Si une valeur plus basse peut être atteinte, sans risque hypoglycémique, chez un sujet DT2 relativement jeune, la cible idéale peut encore être plus basse (par exemple, <6,5 %). Par contre, chez un sujet plus âgé, avec diverses comorbidités et un risque accru d'hypoglycémie, une valeur plus élevée de l'ordre de 8 % peut être tolérée. Par ailleurs, plutôt que se focaliser sur la seule HbA1c, il est de plus en plus habituel d'utiliser un critère combinant à la fois efficacité et sécurité : le plus utilisé est l'atteinte de la valeur cible d'HbA1c sans prise de poids et sans hypoglycémie. Ce critère a particulièrement été utilisé dans les études avec les agonistes des récepteurs du GLP-1 [61].

Du point de vue du patient, il est essentiel qu'il s'implique personnellement dans son traitement (« empowerment ») [62]. Il sera d'autant plus motivé qu'il sera bien « éduqué » quant aux objectifs et modalités du traitement. La préservation et l'amélioration de la qualité de vie sont sans doute des priorités, certes subjectives mais importantes à prendre en compte. Des échelles de qualité de vie sont de plus en plus utilisées dans les essais cliniques et les

études dans la vie réelle. La qualité de vie intègre une série de paramètres dont l'efficacité du traitement, sa tolérance, sa facilité d'emploi, …

D'un point de vue sociétal, la réduction des complications liées au DT2 est un objectif majeur, au vu du coût prohibitif de celles-ci. Cet objectif prioritaire entraînera aussi, inévitablement, une amélioration de l'espérance de vie des patients DT2. Des progrès considérables ont été réalisés au cours des 20 dernières années ainsi qu'en témoignent les courbes actuarielles de réduction des complications cardiovasculaires au cours du temps, réduction plus marquée dans la population DT2 que dans la population générale non diabétique [63]. Cependant, il persiste encore un sur-risque important chez les patients DT2 et les objectifs d'une prise en charge globale optimale sont loin d'être atteints dans la vie réelle [64], et d'ailleurs parfois difficiles à obtenir même dans un essai clinique, comme l'a montré l'étude STENO-2 [24]. Les résultats de grands essais cliniques démontrant récemment une réduction des événements cardiovasculaires et rénaux ainsi que de la mortalité cardiovasculaire et globale avec l'empagliflozine et certains agonistes des récepteurs du GLP-1 (liraglutide, sémaglutide) sont encourageants et ouvrent de nouvelles perspectives dans la prise en charge du DT2 [33-36]. Ces résultats favorables s'expliquent non seulement par une amélioration du contrôle glycémique (sans accroître le risque hypoglycémique, voire en le réduisant), mais aussi, très probablement, par une action conjointe sur plusieurs des facteurs de risque, par ailleurs discutés dans cet article. Ces résultats doivent inciter à poursuivre les efforts dans ce sens.

L'organisation des systèmes de soins de santé doit être améliorée pour une meilleure coordination et intégration des soins apportés aux patients DT2. Le DT2 est l'exemple même d'une maladie chronique dans laquelle un modèle de soins intégrés paraît être particulièrement efficace [65]. Le système des trajets de soins mis sur pied en Belgique il y a quelques années contribue à cet objectif, même s'il devrait encore être sensiblement développé sur le plan quantitatif et davantage encore amélioré sur le plan qualitatif [28].

Enfin, les objectifs doivent être atteints avec un coût raisonnable au vu des dépenses déjà importantes, et qui ne feront sans doute que croître, pour la prise en charge des patients DT2 [1]. Le versant « économique » a un poids de plus en plus important dans les soins de santé[62]. Il convient de mettre en balance le coût imputé aux médicaments proprement dits pour améliorer l'approche thérapeutique et le coût des complications liées à un traitement imparfait ou négligé [20]. Les études disponibles sont concordantes et montrent que le coût des médicaments ne représente qu'une fraction mineure des dépenses imputées au DT2, surtout majorées par les complications associées qui augmentent aussi bien les coûts directs

(hospitalisations, par exemple) que les coûts indirects (absentéisme au travail, par exemple) liés à la maladie [20,22].

CONCLUSION

Le DT2 représente un problème de santé publique majeure. Une prise en charge globale, coordonnée à tous les échelons du système des soins de santé, devrait permettre une meilleure prévention de la maladie ciblant les personnes à risque, un dépistage plus précoce des sujets déjà atteints, une prise en charge mieux optimisée d'emblée, avec un suivi régulier dans une approche de type modèle intégré des soins, évitant l'inertie clinique et renforçant l'observance thérapeutique. Les mesures hygiéno-diététiques sont la pierre angulaire du traitement, mais, pour différentes raisons liées aux patients et à la société, elles sont souvent imparfaitement suivies au long cours, ce qui expose à des échecs imposant le recours à des traitements pharmacologiques de plus en plus complexes. L'objectif est d'obtenir le meilleur contrôle glycémique possible, sans induire des hypoglycémies ni de prise de poids. Il convient également de cibler tous les autres facteurs de risque vasculaire dans une approche globale. Cette approche, jugée trop agressive par certains, a pourtant démontré son efficacité avec une réduction spectaculaire des événements cardiovasculaires chez les patients diabétiques au cours des 20 dernières années. La démonstration récente que de nouveaux médicaments antidiabétiques étaient capables de réduire les complications cardio-rénales du DT2 et de diminuer significativement la mortalité chez des patients à haut risque ouvre de nouvelles perspectives pour la prise en charge des patients avec un DT2.

Le DT2 est une maladie très hétérogène et les patients avec un DT2 ont des présentations multiples et un panel variable de comorbidités. Il est donc important de considérer également toutes les populations dites spéciales, chez lesquelles les objectifs peuvent être différents et les moyens d'y parvenir également. Ces particularités seront envisagées dans un autre article rédigé par le Professeur Luc van Gaal.

Tableau 1 : Rappel : classes de recommandation et niveaux de preuve avec argumentaire correspondant selon les normes de la médecine factuelle.

Classes de recommandations	Définition	Libellé proposé
Classe I	Preuve et /ou accord général qu'un traitement donné ou une procédure est bénéfique, utile et efficace	Est recommandé/indiqué
Classe II	Eléments de preuves contradictoires et/ou divergence d'opinion sur l'utilité/l'efficacité d'un traitement ou d'une procédure donnée	
- **Classe IIa**	Poids des preuves/opinions en faveur de l'utilité/efficacité	Devrait être considéré
- **Classe IIb**	Utilité/efficacité moins bien établie par des preuves/opinions.	Peut être considéré
Classe III	Preuve ou accord général stipulant que le traitement ou la procédure donnée n'est pas utile/efficace et, dans certains cas, pourrait être nocif.	N'est pas recommandé

Niveaux de preuve	Argumentaire
A	Fondé sur les données de multiples essais cliniques contrôlés randomisés ou de méta-analyses
B	Fondé sur les données d'un seul essai clinique contrôlé randomisé ou de vastes études non randomisées
C	Fondé sur le consensus d'opinions d'experts et/ou des résultats de petites études, d'études rétrospectives ou de registres

Tableau 2 : Mesures hygiéno-diététiques recommandées chez le patient diabétique. DT2 : diabète de type 2. CV : cardiovasculaire. Adapté des références 18 et 29.

Recommandations	**Classe**	**Niveau de preuve**
L'arrêt du tabac, avec l'aide d'une structure spécialisée, est recommandé chez tous les sujets atteints de diabète sucré et d'intolérance au glucose	I	A
Pour la prévention du DT2 et le contrôle du diabète, - La consommation totale de lipides est <35% - Les matières grasses saturées sont <10% - Les acides gras mono-insaturés sont > 10% de l'énergie totale	I	A
Pour la prévention du DT2 et le contrôle du diabète, l'apport en fibres alimentaires devrait être > 40g/jour (ou 20g/1000 Kcal/jour)	I	A
Tout régime visant à réduire l'apport calorique peut être recommandé afin d'abaisser un poids corporel excessif chez le patient diabétique	I	B
L'apport supplémentaire de vitamines ou d'oligo-éléments, en vue de réduire le risque de DT2 ou de maladies CV chez le patient diabétique n'est pas recommandé	III	B
Une activité physique modérée à vigoureuse supérieure à 150 min / semaine est recommandée pour la prévention et le contrôle du DT2 et la prévention des maladies CV dans le diabète	I	A
Un entraînement par des exercices physiques en aérobie et en résistance (de préférence en combinaison) est recommandé dans la prévention du DT2 et le contrôle du diabète	I	A

Tableau 3 : Recommandations pour le contrôle glycémique chez le patient diabétique. DT2 : diabète de type 2. DT1 : diabète de type 1. CV : cardio-vasculaire. Adapté des références 18 et 29.

Recommandations	**Classe**	**Niveau de preuve**
L'abaissement de la glycémie doit être instauré de manière individualisée, en prenant en compte la durée de diabète, les comorbidités et l'âge du patient	I	C
Il faut rechercher un contrôle strict de la glycémie, en ciblant une HbA1c proche de la normale (<7,0% ou <53 mmol/mol) pour diminuer les complications microvasculaires chez les patients avec DT1 et DT2	I	A
Un taux d'HbA1c ≤ 7,0% (≤ 53 mmol/mol) devrait être ciblé pour la prévention des maladies CV chez les patients avec DT1 et DT2	IIa	C
Un schéma insulinique basal-prandial, combiné avec une autosurveillance fréquente de la glycémie, est recommandé pour optimiser le contrôle de la glycémie chez les patients DT1 (d'autres schémas d'insulinothérapie peuvent être utilisés chez les patients DT2)	I	A
La metformine doit être considérée comme traitement de première ligne chez les patients DT2, après évaluation de la fonction rénale	IIa	B

Tableau 4 : Recommandations pour le contrôle de la pression artérielle (PA) chez le patient diabétique. CV : cardio-vasculaire. RAA : rénine-angiotensine-aldostérone.IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion. ARA : antagoniste des récepteurs à l'angiotensine. Adapté des références 18 et 29.

Recommandations	**Classe**	**Niveau de preuve**
Le contrôle de la PA est recommandé chez les patients diabétiques hypertendus pour diminuer le risque d'événements CV	I	A
Le patient diabétique hypertendu doit être traité de manière individuelle en ciblant une PA inférieure à 140/85 mmHg	I	A
Il faut utiliser une combinaison d'agents anti-hypertenseurs pour obtenir le contrôle de la PA	I	A
Un bloqueur du système RAA (IEC ou ARA) est le premier choix dans le traitement de l'hypertension chez le patient diabétique, en particulier en présence d'une protéinurie ou d'une microalbuminurie	I	A
L'administration simultanée de deux bloqueurs du système RAA doit être évitée chez les patients diabétiques	III	B

Tableau 5 : Recommandations pour le contrôle du profil lipidique chez le patient diabétique. de type 2 (DT2) CV : cardiovasculaire. Adapté des références 18 et 29.

Recommandations	**Classe**	**Niveau de preuve**
Utiliser une statine chez les patients avec DT2 à très haut risque (atteinte CV documentée, insuffisance rénale sévère, un ou plusieurs facteurs de risque CV et/ou atteinte d'un organe cible) avec un objectif de cholestérol LDL <70 mg/dL (<1,8 mmol/L) ou, à défaut, une réduction ≥ 50% du cholestérol LDL	I	A
Utiliser une statine chez les patients DT2 à haut risque (sans autre facteur de risque CV et sans lésion d'organe cible) avec un objectif de cholestérol LDL <100 mg/dL (<2,5 mmol/L)	I	A
Il peut être considéré comme objectif secondaire d'atteindre un cholestérol non-HDL <100 mg/dL) (<2,6 mmol/L) chez les patients diabétiques à très haut risque et <130 mg/dL (<3,3 mmol/L) chez les patients diabétiques à haut risque	IIb	C
Intensifier le traitement par statine avant d'envisager l'introduction d'une thérapie combinée avec ézétimibe	IIa	C
Il n'est pas recommandé actuellement d'utiliser des médicaments qui augmentent le cholestérol HDL pour prévenir les maladies CV chez les DT2	III	A

Tableau 6 : Recommandations concernant le traitement antiagrégant plaquettaire chez le patient diabétique. Adapté des références 18 et 29.

Recommandations	**Classe**	**Niveau de preuve**
Le traitement antiplaquettaire avec l'aspirine chez les patients diabétiques à faible risque cardiovasculaire n'est pas recommandé	III	A
Le traitement antiplaquettaire, en prévention primaire, chez les patients diabétiques à haut risque doit être considéré au cas par cas	IIb	C
L'aspirine, à une dose de 75 à 160 mg/jour, est recommandée chez les patients diabétiques en prévention secondaire	I	A
Un antagoniste des récepteurs P2Y12 est recommandé chez les patients diabétiques après un syndrome coronarien aigu (durant une année) et chez ceux soumis à une angioplastie (la durée dépend du type de stent) Chez les patients ayant bénéficié d'une angioplastie pour syndrome coronarien aigu, la préférence doit être donnée au prasugrel ou au ticagrélor	I	A
Le clopidogrel est recommandé comme une thérapie antiplaquettaire alternative en cas d'intolérance à l'aspirine	I	B

Tableau 7 : Résumé des objectifs en termes de prévention cardio-vasculaire chez le patient diabétique. CV : cardio-vasculaire. Adapté des références 18 et 29.

Facteur de risque	Traitement / Cible
Pression artérielle - En cas de néphropathie	< 140/85 mm Hg - Pression systolique < 130 mm Hg
Contrôle glycémique HbA1c	En général : < 7,0% (53 mmol/mol) Sur une base individuelle : <6,5-6,9% (48-52 mmol/mol)
Profil lipidique Cholestérol LDL	Patients à très haut risque : < 70 mg/dL (1,8 mmol/L) ou réduction d'au moins 50 % Patients à haut risque : < 100 mg/dL (2,5mmol/L)
Agrégation plaquettaire	Patients diabétique avec maladies CV : aspirine 75-160 mg/jour
Tabagisme - actif - passif	 Cesser obligatoirement A éviter
Activité physique	Modérée à vigoureuse ≥150 minutes/semaine
Poids corporel	Stabiliser et si possible diminuer le poids corporel chez le patient diabétique en surpoids ou obèse Réduction pondérale chez les sujets avec diminution de la tolérance au glucose pour prévenir le DT2
Alimentation **Contenu en lipides** (% apport calorique) Total Acides gras saturés Acides gras monoinstaurés **Contenu en fibres**	 <35 % <10 % >10 % >40/jour (ou >20g/1000 Kcal/jour)

Références

1. Seuring T, Archangelidi O, Suhrcke M. The economic costs of type 2 diabetes: a global systematic review. *Pharmacoeconomics* 2015; **33**(8): 811-31.
2. Tancredi M, Rosengren A, Svensson AM, et al. Excess mortality among persons with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; **373**(18): 1720-32.
3. Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 2011; **364**(9): 829-41.
4. Scheen AJ, Paquot N. Le diabète de type 2 : voyage au coeur d'une maladie complexe. *Rev Med Liege* 2012; **67**(5-6): 326-31.
5. DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009; **58**(4): 773-95.
6. Tahrani AA, Bailey CJ, Del Prato S, Barnett AH. Management of type 2 diabetes: new and future developments in treatment. *Lancet* 2011; **378**(9786): 182-97.
7. Look ARG, Wing RR, Bolin P, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; **369**(2): 145-54.
8. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, et al. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Diabetes Care* 2010; **33**(12): e147-67.
9. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: pathogenesis and treatment. *Lancet* 2008; **371**(9631): 2153-6.
10. Scheen AJ, Lefebvre PJ. Oral antidiabetic agents. A guide to selection. *Drugs* 1998; **55**(2): 225-36.
11. Scheen AJ. A review of gliptins for 2014. *Exp Opin Pharmacother* 2015; **16**(1): 43-62.
12. Lefebvre PJ, Paquot N, Scheen AJ. Inhibiting or antagonizing glucagon: making progress in diabetes care. *Diabetes Obes Metab* 2015; **17**(8): 720-5.
13. Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2015; **75**(1): 33-59.
14. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2012; **55**(6): 1577-96.
15. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2015; **58**(3): 429-42.
16. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the

Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm - 2016 Executive Summary. *Endocr Pract* 2016; **22**(1): 84-113.
17. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; **120**(16): 1640-5.
18. Ryden L, Grant PJ, Anker SD, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013; 34(39):3035-87.
19. Fox CS, Golden SH, Anderson C, et al. Update on Prevention of Cardiovascular Disease in Adults With Type 2 Diabetes Mellitus in Light of Recent Evidence: A Scientific Statement From the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2015; **38**(9): 1777-803.
20. Jonsson B, Board C-A. Revealing the cost of Type II diabetes in Europe. *Diabetologia* 2002; **45**(7): S5-12.
21. Wallemacq C, Van Gaal LF, Scheen AJ. Le coût du diabète de type 2 : résumé de l'enquête européenne CODE-2 et analyse de la situation en Belgique. *Rev Med Liege* 2005; **60**(5-6): 278-84.
22. Sortso C, Green A, Jensen PB, Emneus M. Societal costs of diabetes mellitus in Denmark. *Diabet Med* 2016; **33**(7): 877-85.
23. Scheen AJ, Van Gaal LF. Le diabète de type 2 au coeur du syndrome métabolique: plaidoyer pour une prise en charge globale. *Rev Med Liege* 2005; **60**(5-6): 566-71.
24. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2003; **348**(5): 383-93.
25. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; **358**(6): 580-91.
26. Chamberlain JJ, Rhinehart AS, Shaefer CF, Jr., Neuman A. Diagnosis and management of diabetes: synopsis of the 2016 American Diabetes Association standards of medical care in diabetes. *Ann Intern Med* 2016; **164**(8): 542-52.
27. Scheen AJ, Bourguignon JP, Guillaume M. L'éducation thérapeutique : une solution pour vaincre l'inertie clinique et le défaut d'observance. *Rev Med Liege* 2010; **65**(5-6): 250-5.
28. Goderis G, Van Casteren V, Declercq E, et al. Care trajectories are associated with quality improvement in the treatment of patients with uncontrolled type 2 diabetes: A registry based cohort study. *Prim Care Diabetes* 2015.
29. Scheen AJ, Radermecker RP, Philips JC, Rorive M, De Flines J, Paquot N. Recommandations européennes pour la prise en charge du diabète, du pré-diabète et des maladies cardio-vasculaires. 1ère partie : Gestion du diabète et des facteurs de risque cardio-vasculaire. *Rev Med Liege* 2013; **68**(11): 585-92.
30. Esposito K, Giugliano D. Mediterranean diet and type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2014; **30 Suppl 1**: 34-40.

31. Scheen AJ, Paquot N. Metformin revisited: A critical review of the benefit-risk balance in at-risk patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2013; **39**(3): 179-90.
32. Scheen AJ, Charbonnel B. Effects of glucose-lowering agents on vascular outcomes in type 2 diabetes: A critical reappraisal. *Diabetes Metab* 2014; **40**(3): 176-85
33. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; **373**(22): 2117-28.
34. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; **375**(4): 323-34.
35. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; **375**(4): 311-22.
36. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016.
37. Scheen AJ, Wallemacq C, Jandrain B, Ernest P. Protection cardiovasculaire du patient diabétique de type 2 : d'EMPA-REG OUTCOME à LEADER. *Rev Med Suisse* 2016; **12**: 1370-5.
38. Scheen AJ. Reduction in cardiovascular and all-cause mortality in the EMPA-REG OUTCOME trial: A critical analysis. *Diabetes Metab* 2016; **42**(2): 71-6.
39. Scheen AJ. Reappraisal of the diuretic effect of empagliflozin in EMPA-REG OUTCOME : comparison with classic diuretics. *Diabetes Metab* 2016; **42**(4): 224-33.
40. Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, et al. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2011; **364**(9): 818-28.
41. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med* 2010; **363**(15): 1410-8.
42. Cryer PE. The barrier of hypoglycemia in diabetes. *Diabetes* 2008; **57**(12): 3169-76.
43. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care* 2013; **36**(5): 1384-95.
44. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med* 2011; **365**(21): 2002-12.
45. Chevalier P, Vandebrouck T, De Keyzer D, Mertens A, Lamotte M. Cost and co-morbidities associated with hypoglycemic inpatients in Belgium. *J Med Econ* 2016; **19**(1): 44-52.
46. Ferrannini E, Cushman WC. Diabetes and hypertension: the bad companions. *Lancet* 2012; **380**(9841): 601-10.
47. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013; **34**(28): 2159-219.
48. Scheen AJ. Effects of reducing blood pressure on cardiovascular outcomes and mortality in patients with type 2 diabetes : focus on SGLT2 inhibitors and EMPA-REG OUTCOME. *Diabetes Res Clin Pract* 2016: in press.
49. Tsujimoto T, Sugiyama T, Noda M, Kajio H. Intensive glycemic T-therapy in patients with type 2 diabetes on beta-blockers. *Diabetes Care* 2016; **39**(10): 1818-26.

50. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; **32**(14): 1769-818.
51. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; **129**(25 Suppl 2): S1-45.
52. Descamps OS, Rietzschel ER, Langlois M, et al. Qu'apportent les nouvelles recommandations américaines sur la prise en charge des dyslipidémies en prévention cardiovasculaire ? Comparaison avec les recommandations européennes et belges *Louv Med* 2014; **133**(1): 26-35.
53. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; **362**(17): 1563-74.
54. Scheen AJ, Van Gaal LF. Combating the dual burden : therapeutic targeting of common pathways in obesity and type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; **2**(11): 911-22.
55. Cefalu WT, Bray GA, Home PD, et al. Advances in the science, treatment, and prevention of the disease of obesity: reflections from a Diabetes Care Editors' Expert Forum. *Diabetes Care* 2015; **38**(8): 1567-82.
56. Van Gaal L, Scheen A. Weight management in type 2 diabetes: current and emerging approaches to treatment. *Diabetes Care* 2015; **38**(6): 1161-72.
57. Nichols GA, Bell K, Kimes TM, O'Keeffe-Rosetti M. Medical care costs associated with long-term weight maintenance versus weight gain among patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2016.
58. Esser N, Paquot N, Scheen AJ. Inflammatory markers and cardiometabolic diseases. *Acta Clin Belg* 2015; **70**(3): 193-9.
59. Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, Scheen AJ, Paquot N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; **105**(2): 141-50.
60. Scheen AJ, Esser N, Paquot N. Antidiabetic agents: Potential anti-inflammatory activity beyond glucose control. *Diabetes Metab* 2015; **41**(3): 183-94.
61. Ross SA. A multiplicity of targets: evaluating composite endpoint studies of the GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2015; **31**(1): 125-35.
62. Khazrai YM, Buzzetti R, Del Prato S, Cahn A, Raz I, Pozzilli P. The addition of E (Empowerment and Economics) to the ABCD algorithm in diabetes care. *J Diabetes Complications* 2015; **29**(4): 599-606.
63. Gregg EW, Li Y, Wang J, et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. *N Engl J Med* 2014; **370**(16): 1514-23.
64. Ali MK, Bullard KM, Saaddine JB, Cowie CC, Imperatore G, Gregg EW. Achievement of goals in U.S. diabetes care, 1999-2010. *N Engl J Med* 2013; **368**(17): 1613-24.
65. Desmedt M, Vertriest S, Hellings J, et al. Economic impact of integrated care models for patients with chronic diseases: a systematic review. *Value Health* 2016; **19**(6): 892-902.

Therapeutische doelen en aanpak bij type 2-diabetes -

Geïndividualiseerde doelen van een glycemieverlagende behandeling in type 2-diabetes

Objectifs et approches thérapeutiques pour le diabète de type 2 -

Objectifs personnalisés d'un traitement hypoglycémiant pour le diabète de type 2

Commentaar van de deskundige / Commentaires de l'expert
Prof. Luc Van Gaal, UA

RIZIV-consensus vergadering

Het rationeel gebruik van de GLP1 receptor agonisten bij type 2 diabetes.

Geïndividualiseerde doelen van een glycemie verlagende behandeling in type 2 diabetes.

Luc F. Van Gaal, Dienst Endocrinologie, Diabetologie en metabole ziekten, Universiteit Antwerpen en Universitair Ziekenhuis Antwerpen.

De globale targets voor het management van type 2 diabetes worden hedendaags hoofdzakelijk bepaald door een patiëntgerichte approach in het kader van globale individualisering.
Sinds het duidelijk werd dat vroegtijdige intensificatie van behandeling zinvol is in de preventie van voornamelijk micro-, en ten dele ook macrovasculaire verwikkelingen, staat de individualisering sterk op de voorgrond.
In de aanbevelingen van de ADA en EASD gepubliceerd in 2 recente versies (Inzucchi et al, Diabetes Care 2012 en Diabetes Care 2015), wordt rekening gehouden met de enorme "burden" van chronische verwikkelingen bij diabetes en staat zowel het individu met de aandoening als de gezondheidszorg centraal.
Door de studies van DCCT bij type 1 en UKPDS bij type 2 diabetes en het bekende "Legacy effect" (laattijdige benefit van elke vorm van intensifiëring - ref), werd duidelijk geopteerd voor een vroege, krachtdadige geïntensifieerde therapie waarbij de target voor metabole controle op een HbA1c van 7 % of in sommige gevallen 6.5 % vooropgesteld werd.

Tabel 1
Target voor behandelingsdoelen bij type 2 diabetes (M. Laakso et al, 2012).

	HbA_{1c} (%)	Preprandial capillary plasma glucose (mmol L^{-1})	Postprandial capillary plasma glucose (mmol L^{-1})	Other
ADA [28]	<7.0	3.9–7.2	<10.0	Individualized therapy[a]
EASD [70]	<7.0	3.9–7.2	<10.0	Individualized therapy[a]
AACE/ACE [71]	≤6.5	–	–	Individualized therapy[a]
IDF [72]	<6.5	<6.0	<8.0	Individualized therapy[a]

ADA, American Diabetes Association; EASD, European Association for the Study of Diabetes; AACE/ACE, American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology; IDF, International Diabetes Federation.
[a]Includes less-stringent HbA_{1c} targets depending on the individual patient.

Een belangrijk keerpunt evenwel ontstond een paar jaar geleden wanneer de resultaten van 3 grote prospectieve outcome trials het enthousiasme voor deze eerdere hyperstrikte controle liet afnemen.
De VADT (Veteran Affairs Diabetes Trial), de ACCORD trial (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) en de Action in Diabetes and Vascular Disease (ADVANCE), hebben allen de hypothese getest of het nastreven van een quasi normale glucosecontrole via sterke optimalisatie, patiënten met type 2 diabetes een micro-of macrovasculaire benefit zou bieden wanneer ze een hoog cardio vasculair risico vertoonden.
De rationale was gebaseerd op de veronderstelling dat een mogelijke oorzaak voor het uitblijven van cardiovasculaire benefits gedurende de initiële UKPDS trial het lage cardiovasculaire risico van deze populatie inhield. UKPDS patiënten waren inderdaad recent gediagnosticeerd met quasi geen vooraf bestaande cardiovasculaire events of ernstige risicofactoren voor cardiovasculaire eindpunten buiten de diabetes. (UKPDS 2008).
De effecten van intensieve vs. standaard glycemiecontrole op cerebrovasculaire eindpunten in deze 3 studies samengevat, toonden een trend tot gunstige "composite" cardiovasculaire eindpunten, maar in 2 van de 3 studies werd een toegenomen risico voor cardiovasculaire mortaliteit vastgesteld (zie Tabel 2; naar Pozzilli et al, 2014).

Table 2 | Effect of intensive vs standard glycemic control on cerebrovascular disease end-points in trials carried out in type 2 diabetes

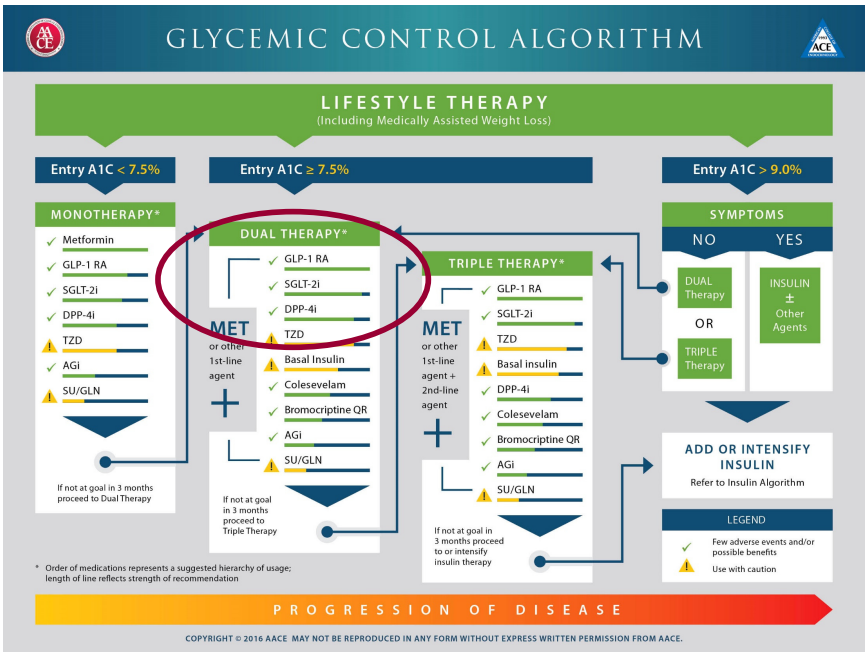
End-points	ACCORD	ADVANCE	VADT
Composite CVD end-point	0.90 (0.78–1.04)	0.94 (0.84–1.06)	0.87 (0.73–1.04)
CVD death	1.35 (1.04–1.76)	0.88 (0.76–1.04)	1.25 (0.77–2.05)

Data are hazard ratios (95% confidence interval). Composite end-points: Action to Control Cardiovascular risk in Diabetes (ACCORD) = cardiovascular disease (CVD) death + non-fatal acute myocardial infarction (AMI) and stroke; Action in Diabetes and Vascular Disease (ADVANCE) = CVD death + non-fatal AMI and stroke; Veteran Affairs Diabetes Trial (VADT) = CVD death + non-fatal AMI and stroke + congestive heart failure + severe coronary heart disease + any revascularization + vascular amputation.

Uit de ACCORD studie werd duidelijk dat oudere patiënten met een langere diabetesduur en een hoog vooraf bestaand cardiovasculair risico geen baat hadden (geen significante risicoreductie) bij een agressieve therapie (ambitieuze goal HbA1c < 6 %).
Als conclusie werd door verschillende auteurs gesteld dat de ACCORD studie aangaf dat intensieve glycemiecontrole bij patiënten met type 2 diabetes met de eerder beschreven risicoprofilering eerder een negatief effect kan geven waar bij anderen een benefit kon worden verwacht, wat de belangrijkste bijdrage leverde voor het nieuwe concept dat de glycemie goals of targets absoluut dienden te worden geïndividualiseerd. Ook uit de VADT studie werd via subgroep analyse duidelijk dat een duidelijke cardiovasculaire

benefit werd aangetoond bij patiënten met een kortere diabetesduur in tegenstelling tot negatief effect bij deze met een langere diabetes duur.
Uit de ADVANCE studie tot slot werd duidelijk dat voornamelijk microvasculaire eindpunten (nefropathie met microalbuminurie in het bijzonder), maar geen cardiovasculaire eindpunten verbeterden met intensieve controle.
Subgroep analyse van ADVANCE toonde opnieuw aan dat de benefit groter was bij patiënten met een leeftijd beneden de 65 jaar.
Gebaseerd op het ABCD principe van type 2 diabetes werd aangetoond dat leeftijd, lichaamsgewicht, het bestaan van complicaties en diabetesduur, in belangrijke mate het behandelings-en managementbeslissing gaan determineren.
Volgens de AACE (American Association of Clinical endocrinologists) wordt bij pas gediagnosticeerde patiënten met diabetes de geïndividualiseerde target zelfs bepaald door de baseline waarden voor metabole controle HbA1c.
Bij een HbA1c beneden de 7.5 % wordt monotherapie aanbevolen en bij een HbA1c boven de 7.5 % wordt een initiële bi-therapie aanbevolen, waarin de AAC een specifieke voorkeursvolgorde voor behandeling aangeeft inclusief het vroege gebruik van GLP-R agonisten. Er wordt zelfs van initiële triple therapie gewag gemaakt bij zeer hoge basiswaarden. In deze AAC-guideline staat individualisering ook op de voorgrond.

Tabel 3
2016 update van ACCE.



In de door de ADA/EASD gepubliceerde richtlijnen wordt aanbevolen bij een medicamenteuze therapie na metformine (bij uitsluiten van contra-indicaties of intolerabiliteit voor deze molecule) een keuze van 6 producten voorgesteld, gaande van de klassiekers sulfonylurea en TZD's tot de nieuwere orale medicatie DPP4 en SGLT2 inhibitoren tot de injecteerbare opties met GLP1 receptor agonisten of insuline.
In het individualiseringstraject wordt de keuze van de medicatie toe te voegen aan metformine mee bepaald door het profiel van de patiënt (in functie van ABCD en andere richtlijnen; zie later) en beschikbare gegevens van efficiënte hypoglycemierisico, risico

voor gewichtstoename, neveneffecten en kost. Er wordt duidelijk aanbevolen in de beslissingsboom gedetermineerd door individualiseren, deze elementen steeds voor ogen te houden (zie Figuur 1).

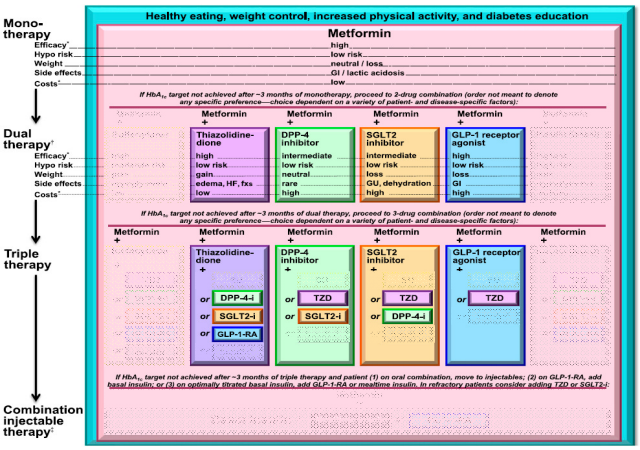
Welke geïndividualiseerde beslissingen zijn mogelijk?

1. Indien een <u>hypoglycemie</u> absoluut dient te worden vermeden worden best sulfonylurea of insuline als 2de keuze vermeden.

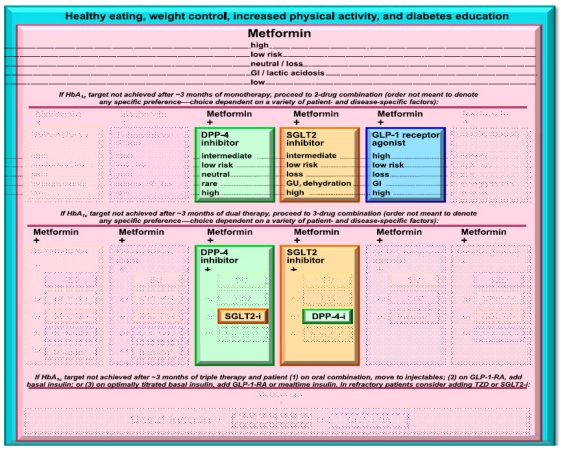
   Om voor de clinicus het risico op hypoglycemie in te schatten, bestaat er een klinisch georiënteerd artikel van Davis et al (JCEM 2010), waarin hij bij 616 patiënten met type 2 diabetes naar predictieve factoren zoekt die voorspellend zijn voor ernstige hypoglycemie.
   In een prospectieve evolutie van 8 jaar, waren de volgende factoren predictief voor een ernstige hypoglycemie:
   - duur insulinetherapie
   - een GFR <60 ml/minuut
   - het bestaan van een gekende diabetische neuropathie
   - het reeds hebben doorgemaakt van een ernstige hypoglycemie

<u>Figuur 1</u>: geïndividualiseerde richtlijnen volgens Inzucchi et al

Richtlijn indien hypoglycemie moet vermeden worden



Richtlijn indien gewichtstoename wenselijk is



2. Als <u>gewichtstoename</u> dient vermeden te worden komen sulfonylurea, TZD's en insuline niet in aanmerking.

   Gewichtstoename is bekend vrij snel op te treden na het opstarten van medicaties die met gewichtstoename gepaard gaan. Er bestaat een nauwe link tussen het risico op hypoglycemie en het risico tot gewichtstoename zoals werd aangetoond door het fenomeen van "defensive snacking"; patiënten gaan hun eetgedrag aanpassen, hetzij om hypoglycemie te voorkomen, hetzij om voor hypoglycemie te compenseren (Russel-Jones et al, Diabetes, Obesity Metabolism 2007).

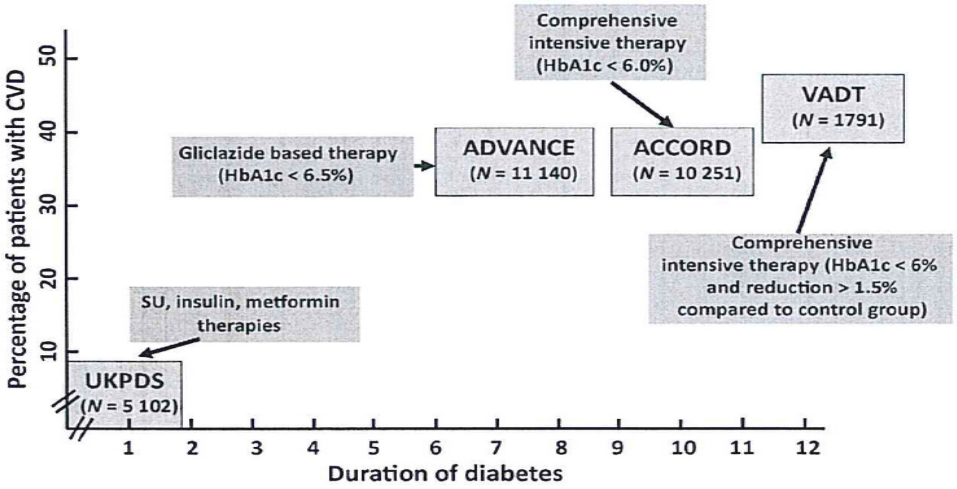
3. Als de kostprijs een belangrijke issue is, blijven voorlopig alleen sulfonylurea en/of insuline als therapeutische mogelijkheid over.

4. Uiteraard gaan in de beslisboom ook specifieke molecule geassocieerde neveneffecten van de te kiezen 2de stap een rol spelen: fractuurrisico bij TZD's, hartfalen bij sommige DPP4 inhibitoren, urinaire en genitale infecties bij SGLT2 inhibitoren en gastro-intestinale ongemakken tot galblaaslijden bij GLP1 receptor agonisten.

Welke selectieve patiënten kenmerken kunnen de outcome van de lange termijn studies beïnvloeden en dienen in de geïndividualiseerde benadering dan ook mede in rekening te worden gebracht?

De voorgestelde HbA1c targets (zie Tabel 4), bepaald door de klinische kenmerken (in afwezigheid van ernstige hypoglycemieën) worden bepaald door de leeftijd, de duur van de diabetes en het bestaan van micro-en/of macrovasculare verwikkelingen. De behandelingsdoelen variëren aldus tussen 6.5 % (strikt) tot ~8.0%.

1. Bij een leeftijd jonger dan 45 jaar lijkt de diabetesduur geen determinerende factor en wordt naar sterk intensieve of minder intensieve therapie gestreefd in functie van de aanwezigheid van uitgesproken macrovasculair lijden of duidelijk vergevorderd microvasculair lijden. (Figuur 2: relatieduur diabetes en % patiënten met cardiovasculair risico in verschillende studies).
   Figuur 2:



L

Figuur naar Laakso et al, 2012

2. Bij de leeftijd van 45 en 65 jaar spelen zowel diabetesduur als het bestaan van micro-en macrovasculaire verwikkelingen een doorslaggevende rol in de keuze voor intensieve, minder intensieve of geen intensieve target. Hetzelfde geldt voor de categorie leeftijd boven de 65 jaar waarbij bij de targets minder scherp worden gesteld.

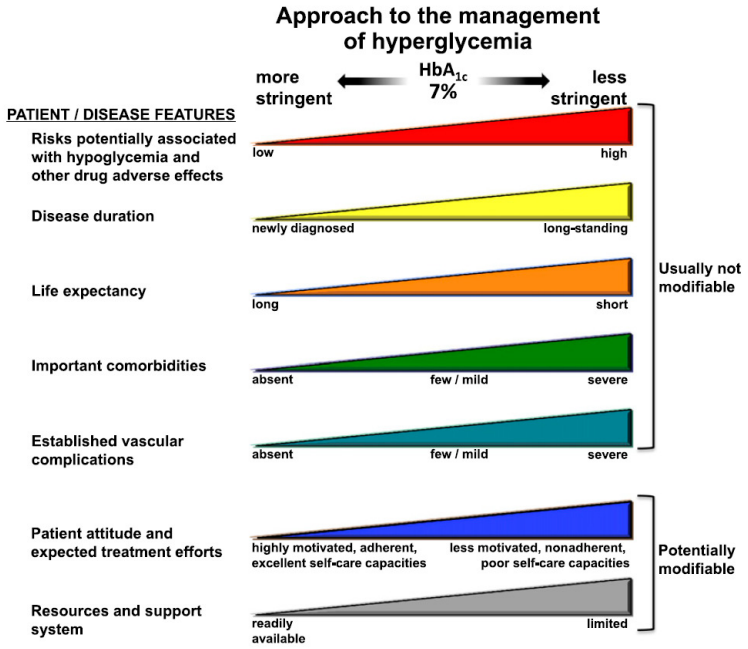
3. Boven de leeftijd van 75 jaar wordt globaal de intensiteit van behandeling eerder liberaal beoordeeld, waarbij diabetesduur en enige vorm van micro-of macrovasculaire verwikkelingen de belangrijke rol gaan spelen.

Tabel 4: behandelingsdoelen in functie van leeftijd, diabetesduur en complicaties (Ismail-Beigi et al, 2011)

Table 2. Proposed Approximate HbA_{1c} Targets Determined by Clinical Characteristics (in the Absence of Severe Hypoglycemia)*

Age	Duration of Diabetes Mellitus	Complications			Treatment Intensity (HbA_{1c} Target)†
		Macrovascular		Microvascular	
<45 y	Any	None	and	None or early	Most intensive (≤6.5%)
	Any	Established	and/or	Advanced	Less intensive (~7.0%)
45–65 y	Short‡	None	and	None or early	Intensive (6.5%–7.0%)
	Long§	None	and	None or early	Less intensive (~7.0%)
	Any	Established	and/or	Advanced	Not intensive (7.0%–8.0%)
>65 y	Short‡	None	and	None or early	Less intensive (~7.0%)
	Long§	None	and	None or early	Not intensive (7.0%–8.0%)
	Any	Established	and/or	Advanced	Moderated (~8.0%)‖
>75 y or infirm at any age	Any	Any	and/or	Any	Moderated (~8.0%)‖

Buiten leeftijd, diabetesduur en hyporisico, spelen levensverwachting, de aanwezigheid van ernstige co-morbiditeiten, voorafgaand cardiovasculair lijden en patiënten attitudes (adherence, support,…) een bepalende rol of een meer strikte (6.5 -7.0 %) of minder strikte target (7.5-8.0%) de uiteindelijke doelstelling blijft. (Figuur 3)



Figuur 3: naar Inzucchi et al, 2015

In welke mate voldoen GLP1 receptor agonisten aan dit geïndividualiseerd verwachtingspatroon?

- Hypoglycemie: zowel kort- als langwerkende GLP1 receptor agonisten vertonen een relatief gunstig profiel voor het risico voor hypoglycemie. Door z'n "steady state", wordt zowel ernstige gedocumenteerde als asymptomatische hypoglycemie niet frequenter gerapporteerd dan placebo.
  Uit onze eigen en andere studies met verschillende GLP-1 receptor agonisten werd aangetoond dat het risico tot hypoglycemie hoofdzakelijk toeneemt wanneer de agonisten in aanwezigheid van sulfonylurea gehanteerd worden (Diamant, Van Gaal et al, 2010).
- Lichaamsgewicht: samen met de SGLT2 inhibitoren zijn de GLP1 receptor agonisten de enige glucose verlagende middelen die echt tot gewichtsverlies aanleiding geven (Van Gaal & Scheen, 2015). Voor patiënten waar gewichtsverlies absoluut noodzakelijk is vormen zij dus, liefst in combinatie met levensstijlaanpassingen een belangrijke optie. Het gewichtsverlies vertoont evenwel een sterk heterogeen verloop, waarbij sommige patiënten succesvolle gewichtsreductie kunnen bereiken +/-8 kg, 50 % varieert tussen 0 en 4 kg, maar ook 25 % geen succes vertoont.
- Nierlijden: exenatide wordt voornamelijk via de nieren uitgescheiden en er is dan ook voorzichtigheid geboden bij een creatinineklaring tussen 30 en 50 ml/minuut, de andere GLP1- receptor agonisten (zie Tabel ….) worden meestal gedegradeerd in de perifere circulatie, de lever en de nier. Bijgevoegde Tabel geeft aan tot welke waarden voor e-GFR de GLP-1 receptor agonisten mogen gehanteerd blijven. Uit deze Tabel blijkt dat de meeste agonisten veilig kunnen gehanteerd worden tot 30 ml/minuut omzichtigheid te hanteren beneden 30 ml/minuut, mits blijvende strikte follow-up van de nierfunctie.

Agent	Metabolites	Elimination	eGFR (mL/min/1.73m²)			
			>60	60-30	<30	<15
Exenatide BID[2]	Filtered[a]	Mostly urine	✓	?*	×	×
Exenatide OW[3]	Filtered	Mostly urine	✓	×	×	×
Lixisenatide[4]	Degraded	Mostly urine	✓	✓†	×	×
Liraglutide[5,6]	Degraded[b]	Partly urine	✓	✓	×/✓†	×/✓†
Albiglutide[7]	Degraded	Urine	✓	✓	✓†	✓†
Dulaglutide[8]	Degraded	Urine	✓	✓	✓†	✓†

- De oudere patiënt: bij oudere patiënten zijn de efficiëntie, veiligheid en hyporisico met de GLP-1 receptor agonisten vergelijkbaar met leeftijdsklasse boven of beneden 65 jaar. De wijze waarop ze in combinatie met andere glucose verlagende moleculen worden gehanteerd zijn determinerend voor efficiëntie en veiligheid.
- De cardiovasculair hoog risico patiënt:
  Uit recente outcome studies (ELIXA, LEADER en SUSTAIN) bij patiënten met een hoog risico en vooraf bestaand cardiovasculair lijden kon duidelijk worden aangetoond dat qua cardiovasculaire outcome (totale mortaliteit, cardiovasculaire mortaliteit, myocardinfarct, hartinsufficiëntie en stroke) de GLP-1 receptor

agonisten een veilig tot zelfs gunstig outcome profiel vertonen bij patiënten 'at risk'.

Besluit

Globaal ligt het behandelingsdoel voor patiënten met type 2 diabetes rond 7% hemoglobine A1c. Op basis van de recente aanbevelingen van ADA/EASD en de AACE is het concept voor individualisering belangrijker geworden, met de bedoeling een evenwicht te vinden tussen goede diabetescontrole enerzijds en het vermijden van neveneffecten en verwikkelingen anderzijds.
In de keuze voor een medicatie na metformine, spelen factoren zoals leeftijd, diabetesduur, voorafbestaand cardiovasculair lijden, nierlijden en levensverwachting samen met risico voor hypoglycemie een belangrijke rol, waarbij de target kan variëren tussen superstrikte A1c van 6.5 % tot een meer liberale target van 8 %.
Wil men dit concept maximaal kunnen toepassen, zoals door de recente richtlijnen worden aangegeven met doorgedreven geïndividualiseerde benadering, zullen aanpassingen in de lokale richtlijnen (Domus medica) en de terugbetalingsnormen RIZIV dienen te worden aangepast.
Meer liberale, minder strikte benadering kan uiteraard alleen wanneer andere behandelingsdoelen (lipiden, bloeddruk, gewicht en anderen) zo maximaal mogelijk behandeld worden tot de daarvoor geldende targets.
Aanvullende interessante lectuur is een recent kort artikel van Yutkin et al (2016) over 'shared decision making'.

Referenties

Davis T, Brown S, Jacobs I, Bulsara M, Bruce D. Determinants of severe hypoglycemia complicating type 2 diabetes. JCEM 2010; 95:2240-2247.

Diamant M, Van Gaal L, Stranks S, Northrup J, Cao D, Taylor K, et al. Once weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes (DURATION-3): an open-label randomised trial. Lancet 2010;375:2234-43.

Diamant M, Van Gaal L, Guerci B, Stranks S, Han J, Malloy J, et al. Exenatide once weekly versus insulin glargine for type 2 diabetes (DURATION-3): 3-year results of an open-label randomised trial. The Lancet Diabetes & Endocrinology 2014;2:464-73.

Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, Mihm MJ, Widel MH, Brodows RG, et al. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. Annals of internal medicine 2005;143:559-69.

Holman R, Paul S, Bethel A, Matthews D, Neil HA. UKPDS – Ten-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Eng J Med 2008; 359:1577-1589.

Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetologia. 2015; 58:429-42.

Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin M, Hirsch IB, Inzucchi SE, Genuth S. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus : implications of recent clinical trials. Annals of Internal Med 2011 ;154 :554-559.

Laakso M, Cederberg H. Glucose control in diabetes: which target level to aim for? J Intern Med 2012;272 :1-12.

Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016 Jul 28;375;311-22.

Marso SP, Bain SC, Consoli A et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016 Sep 15. [Epub ahead of print].

Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes. Nat Rev Endocrinol 2012; 8; 728-742.

Pozzilli P, Strollo R, Bonora E. One size does not fit all glycemic targets for type 2 diabetes. J Diabetes Invest 2014;5:134-141.

Russel-Jones D, Khan R. Insulin associated weight gain in diabetes-causes, effects and coping. Diabetes Obes Metab 2007; 9:799-812.

Scheen A, Van Gaal L. Combating the dual burden: therapeutic targeting of common pathways in obesity and type 2 diabetes.
Lancet Diabetes Endocrinol 2014; 2(11):911-22.

Van Gaal L, Scheen A. Weight management in type 2 diabetes: current and emerging approaches to treatment. Diabetes Care 2015; 38:1161-1172.

Yudkin JS, J Kavanagh J, McCormack JP. Guidelines for treating risk factors should include tools for sharing decision making.
British Medical Journal 2016;353:3147.

Les différents agonistes du récepteur du GLP-1

De verschillende GLP-1 receptoragonisten

Commentaires de l'expert / Commentaar van de deskundige
Prof. Martin Buysschaert, UCL

Les agonistes du GLP-1 disponibles en Belgique :
Ce qui les rassemble, ce qui les différencie

M. Buysschaert

Correspondance

Martin Buysschaert
Chef de service honoraire
Cliniques universitaires UCL Saint-Luc
Service d'Endocrinologie et Nutrition
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles, Belgique

Université catholique de Louvain
Faculté de médecine et médecine dentaire
Professeur émérite
E-mail: martin.buysschaert@uclouvain.be

1. Introduction

L'*International Diabetes Federation* recensait, en décembre 2015, 415 millions de personnes diabétiques dans le monde, soit une prévalence de 8.8 %. La majorité de ces malades (80-90 %) présentait un diabète de type 2 (non insulino-dépendant). Par-delà ce constat épidémiologique - préoccupant -, il est aujourd'hui unanimement reconnu par la communauté scientifique qu'une hyperglycémie chronique chez ces sujets est associée au développement quasi inexorable de complications micro – et macrovasculaires et/ou neurologiques. Ceci étant, un ensemble d'essais interventionnels a démontré, a contrario, qu'une « excellence glycémique », initiée dès le diagnostic de diabète, permettait d'éviter de telles lésions, y compris cardiovasculaires. Ce sont ces études, en particulier la *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) qui ont définitivement ancré le concept d'optimisation glycémique qui, décliné en termes d'hémoglobine glycatée (HbA1c), sacralisait une valeur cible inférieure ou égale à 7.0 %, même s'il y a aujourd'hui des « nuances » dans le contexte d'une « personnalisation » de la prise en charge (1,2).

Pour atteindre cet objectif, les praticiens disposent en 2016 d'une palette riche en médicaments hypoglycémiants efficaces. Eu égard à leur mode d'action et à leurs effets pluriels (glycémiques/extraglycémiques), les agonistes du GLP-1 (GLP-1 RAs pour Glucagon-like-Peptide-1 Receptor Agonists) occupent désormais dans le traitement du diabète de type 2 une place à part entière (2,3).

Le but de cet article est de décrire, dans le cadre du concept général des « incrétines », les six différents agonistes du GLP-1 disponibles en Belgique en 2016 avec leurs spécificités et de comparer leur efficacité clinique.

2. Le concept incrétine et ses applications thérapeutiques

Le concept » incrétine » est basé sur l'observation inaugurale que la sécrétion d'insuline par les cellules B faisant suite à une surcharge orale en glucose est nettement plus importante que celle secondaire à un même apport de glucose par voie intraveineuse. Ce fait physiologique est lié à la libération par les aliments de deux hormones intestinales, le GLP-1 sécrété par les cellules L et le GIP (pour glucose-dependent insulinotropic polypeptide) par les cellules K. Le GLP-1, à l'état natif, se caractérise par une demi-vie très courte (1à 2 minutes) en raison d'une dégradation rapide par l'enzyme dipeptidyl peptidase- 4 (DPP-4). Cette hormone présente de multiples vertus métaboliques dont, outre la sécrétion d'insuline par les cellules B en présence de glucose, une réduction des taux de glucagon, un ralentissement de la vitesse de vidange gastrique et une diminution de l'appétit (4). En cas de diabète de type 2, le taux de GLP-1 est diminué. Il peut aussi exister une certaine « résistance » à son action. Pour retrouver des concentrations (supra) physiologiques – et ses effets métaboliques favorables - dans le diabète de type 2, le clinicien dispose soit d'inhibiteurs de la DPP-4 (gliptines), administrés par voie orale, soit d'agonistes du GLP-1, caractérisés par une résistance à la dégradation enzymatique, injectés par voie sous-cutanée qui font l'objet de cet article.

3. Les agonistes du GLP-1 en Belgique : ressemblances et différences

Le premier GLP-1 RA disponible fut, en 2005, l'exenatide (Byetta® [AstraZeneca]). L'exenatide est une forme synthétique de l'exendine-4, un peptide naturel de 39 acides aminés isolé de la salive d'un lézard connu sous le nom de « Gila monster » en Arizona. L'exendine-4 partage une similitude de structure avec le GLP-1 humain (homologie : 53 %), lui permettant de se fixer avec la même affinité sur les mêmes récepteurs et d'exercer ainsi des effets glucorégulateurs identiques, en résistant à la dégradation par les DPP-4 via une substitution en position 7 de l'acide aminé alanine par une glycine.

Sont ensuite venus élargir la palette des GLP-1 RAs, le liraglutide (Victoza® [NovoNordisk]), puis l'exénatide « once-weekly (ow) » (Bydureon® [AstraZeneca]), le lixisénatide (Lyxumia® [Sanofi]), l'albiglutide (Eperzan® [GlaxoSmithKline]) et enfin le dulaglutide (Trulicity® [Eli Lilly]) (Tableau 1). Le taspoglutide, en raison d'effets secondaires importants, n'a jamais franchi le stade de l'expérimentation clinique.

Ces médicaments, à matrice identique, se différencient cependant d'une part, par leur structure et, d'autre part, par leur durée d'action.

L'exénatide, l'exénatide ow et le lixisénatide sont des « dérivés » de l'exendine-4, avec une même différence d'homologie par rapport au GLP-1 natif alors que le liraglutide, l'albiglutide et le dulaglutide sont des « analogues » du GLP-1 avec des homologies respectivement de 97, 95 et 90%. Cette différence structurelle entre dérivés de l'exendine-4 et analogues rend logiquement compte d'une certaine divergence dans l'immunogénicité de ces agents (5).

De manière plus importante, les GPL-1 RAs se singularisent également par leur durée d'action, basée sur une activation plus ou moins prolongée des récepteurs. On distingue ainsi des agonistes à « courte durée d'action » comme l'exénatide (2 injections/jour) et le lixisénatide (1 injection/jour), et à « durée d'action prolongée (intermédiaire) » comme le liraglutide (1 injection/jour) ou « très prolongée » comme l'exénatide ow, l'albiglutide et le dulaglutide (1injection/semaine).

Pour rendre compte de « l'effet retard », il est intéressant de préciser que le liraglutide combine une molécule de GLP-1 (DPP-4 résistante) à l'albumine via un acide gras, aboutissant à la formation d'une structure heptamérique. Quant à l'exénatide ow, il constitué d'une suspension de microsphères. L'exénatide est libéré *in loco* à partir de ces microsphères qui se dégradent dans le tissu sous-cutané. L'albiglutide est formé par deux molécules de GLP-1 « en tandem » (DPP-4 résistantes), liées de manière covalente à l'albumine.
Enfin, le dulaglutide est constitué par deux chaines de GLP-1 modifié (résistant à la dégradation), liées de manière covalente par un pont peptidique à la chaine lourde (fragment Fc) d'une immunoglobuline humaine (IgG4). La clearance rénale de la molécule est ainsi très limitée.

Les GLP-1 RAs à courte durée d'action agissent principalement (mais non exclusivement) en ralentissant la vitesse de vidange gastrique, alors que ceux à plus longue durée d'action stimulent la sécrétion d'insuline et inhibent celle du glucagon, sans effet significatif sur la mobilité intestinale. Cette singularité physiopathologique explique un effet plus « ponctuel » des GLP-1 RAs à courte durée d'action sur la glycémie postprandiale et une efficacité plus marquée de ceux à plus longue durée d'action sur l'entièreté du profil glycémique nycthéméral, y compris la glycémie à jeun (4).

L'efficacité thérapeutique des GLP-1 RAs a été établie par un ensemble d'études randomisées ou observationnelles (5,6,7). Les dividendes sont une réduction de l'hémoglobine glycatée (HbA1c), généralement de l'ordre de 1.0 à 1.5 % (sans augmentation du risque d'hypoglycémies), couplée à une perte pondérale de 2 à 4 kg. Plusieurs études rapportent également une baisse de la pression artérielle systolique ainsi qu'une amélioration du profil lipidique. Par-delà, la littérature met en relief des « nuances » en termes d'efficacité, liées entre autres aux durées d'action différentes de chacun de ces agents. Ainsi, bien que GetGoal-X objective une identité de résultats (non infériorité) entre l'exénatide et le lixisénatide (8), d'autres études « head to head » font état, *a contrario*, de différences significatives entre les GLP-1 RAs. Comme indiqué dans le tableau 2, les essais comparant les GLP-1 RAs à courte durée d'action à ceux à action intermédiaire ou prolongée (liraglutide, exénatide ow) objectivent une supériorité statistique de ces derniers tant sur le plan glycémique que pondéral (9,10,11,12).
D'autres travaux ont comparé le liraglutide aux GLP-1 RAs à injection hebdomadaire : l'efficacité des deux types de médicaments est globalement comparable avec néanmoins, dans certains des essais, une légère « valeur ajoutée » au liraglutide (à la dose de1.8 mg/j), en particulier sur la perte de poids (13,14,15).

Par ailleurs, au sein de la classe des GLP-1 RAs à injection hebdomadaire, ce sont le dulaglutide à la dose de 1.5 mg et l'exénatide ow (2 mg) qui se démarquent en termes de plus grande efficacité (16).

4. Effets secondaires

Les effets indésirables des GLP-1 RAs sont essentiellement d'ordre digestifs. Les symptômes (nausées, vomissements) habituellement (très) modérés sont rapportés par 10 à 15 % des patients (en fonction des études) au début du traitement. Plusieurs travaux mentionnent également, pour l'ensemble des GLP-1 RAs, une élévation modeste des enzymes pancréatiques. Cela étant, les

rapports alarmants faisant état d'une augmentation de risque de pancréatite et de cancers du pancréas n'ont pas été confirmés à ce jour.
En termes de fonction rénale, l'utilisation du liraglutide est autorisée au vu de l'étude LIRA-RENAL jusqu'à une clearance de 30ml/min/1.73 m^2. Par ailleurs, eu égard à sa structure, il n'y a en principe pas de contre-indication à la prescription de dulaglutide en présence d'une néphropathie, y compris terminale, ce que AWARD 7 devrait confirmer.

5. Effets cardiovasculaires

Sur le plan vasculaire (CV), une légère augmentation (2-4 battements/minute) de la fréquence cardiaque a été signalée, en particulier pour les agents à longue durée d'action. Néanmoins, la sécurité cardiovasculaire des GLP-1 RAs a été largement démontrée : le lixisénatide n'a amené aucune majoration des événements CV par rapport au placebo chez des patients diabétiques de type 2 à risque (17). Mieux, récemment, LEADER a démontré au cours d'un suivi de 3.8 ans, une réduction significative du risque CV sous liraglutide vs. placebo (HR : 0.87 [CI : 0.78-0.97]) chez des diabétiques de type 2, en particulier dans le sous-groupe des malades âgés de plus de 50 ans avec antécédents CV (18).

6. Etat des lieux de la prescription en Belgique

Eu égard à leur mode d'action et à leurs effets intéressants glycémiques et extraglycémiques, les GLP-1 RAs occupent aujourd'hui dans l'algorithme thérapeutique (ADA-EASD) du diabète de type 2 une place privilégiée (2). En Belgique, leur prescription est autorisée et remboursée par la sécurité sociale (INAMI) dans le cadre d'une trithérapie, (en association avec un sulfamide hypoglycémiant ou une glitazone) ou avec une insuline basale (avec ou sans hypoglycémiants oraux) en cas d'échec d'une bithérapie conventionnelle (HbA1c>7.5%) (Tableau 3). Il faut mentionner que le coût d'un traitement mensuel par GLP-1 RAs est variable en fonction du type de médicament choisi, comme indiqué dans le tableau 3. Chacun de ces agents est disponible sous forme d'un stylo injecteur prérempli « spécifique » à usage unique.

En conclusion, les agonistes du GLP-1 enrichissent l'arsenal des médicaments récents du diabète de type 2. Sachant leur spécificité – structurelle et thérapeutique - leur prescription rationnelle par les cliniciens se situe logiquement dans le contexte d'une stratégie d'individualisation – de personnalisation avec, *in fine*, un objectif d'optimisation glycémique.

Tableau1. Inventaire des agonistes du GLP-1 disponibles en Belgique en 2016

Composé	Nom commercial	Dosage	Demi-vie	Administration (sous-cutanée)	approbation en Europe (USA)
exénatide	Byetta®	5/10 µg	2,4 h	2x/jour	2006 (2005)
lixisénatide	Lyxumia®	10/20 µg	2,7 – 4,3 h	1x/jour	2013
liraglutide	Victoza®	0,6/1,2/1,8 mg	13 h	1x/jour	2009 (2010)
exénatide (once weekly)	Bydureon®	2 mg	7 – 14 j	1x/semaine	2011 (2012)
albiglutide	Eperzan®	30/50 mg	6 – 7 j	1x/semaine	2014 (2014)
dulaglutide	Trulicity®	0,75/1,5 mg	4,7 j	1x/semaine	2014 (2014)

Tableau 2. Principales études de comparaison des agonistes du GLP-1 à courte *vs.* longue durée d'action+

« SHORT *vs.* INTERMEDIATE »			Δ HbA1C (%)	Δ Poids (kg)
LEAD 6	26 Sem	exénatide 20µg	-0.8	-2.9
		liraglutide 1.8 mg	-1.1*	-3.2*
Kapitza *et al.*	4 sem	lixisénatide 20 µg	-0.32	-1.6
		liraglutide 1.8 mg	-0.51*	-2.4*
« SHORT *vs.* LONG ACTING »				
DURATION 1	30 sem	exénatide 20 µg	-1.5	-3.6
		exénatide o.w 2 mg	-1.9*	-3.7
DURATION 5	24 sem	exénatide 20 µg	-0.9.	-1.4
		exénatide o.w 2 mg	-1.6*	-2.3•
« INTERMEDIATE *vs.* LONG ACTING »				
DURATION 6	26 sem	liraglutide 1.8 mg	-1.5	-3.6
		exénatide o.w 2 mg	-1.3*	-2.7*
HARMONY 7	32 sem	liraglutide 1.8 mg	-0.99	-2.2
		albiglutide 50 mg	-0.78°	-0.64*
AWARD 6	26 sem	liraglutide 1.8 mg	-1.36	-3.6
		dulaglutide 1.5 mg	-1.42•	-2.9*

*Statistiquement significatif ; • non infériorité démontrée ; ° non infériorité non démontrée
+ pour des raisons de classification, les GLP-1 RAs à longue durée d'action ont été scindés en « intermediate » (1 injection/jour) » et « long acting » (1 injection/semaine).

Tableau 3. Agonistes GLP-1

Conditions de remboursement si échec (HbA1c au-delà de 7,5%) et prix public				
	metf + sulf	metf + glitazone	insuline basale (avec ou sans hypoglycémiants oraux)	Prix* (€)
exénatide (Byetta®)	+	-	+	105
lixisénatide (Lyxumia®)	+	-	+	88 (28 doses)
liraglutide (Victoza®)	+	+	-	106
exénatide 0W (Bydureon®)	+	-	-	98
albiglutide (Eperzan®)	+	-	+	98
dulaglutide (Trulicity®)	+	+	-	112
* traitement pour un mois à la dose habituelle conseillée				

Références

1. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998 ; 352 ; 853-857.
2. American Diabetes Association: Glycemic targets. In Standards of Medical Care in Diabetes – 2016. Diabetes Care 2016 ; 39(suppl.1) ; S52-S59.
3. Buysschaert M : Stratégie actualisée dans le traitement hypoglycémiant du diabète de type 2. Revue Médecine Générale 2015 ; 327 ; 20-25.
4. Meier JJ : GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes. Nat Rev Endocrinol 2012; 8 ; 728-742.
5. Madsbad S : A review of head-to-head comparisons of GLP-1 receptor agonists. Diabetes Obes Metab 2015 Oct 29. doi: 10.1111/dom.12596.
6. Buysschaert M, Preumont V, Oriot PR, et al., for the UCL Study Group for Exenatide : One-year metabolic outcomes in patients with type 2 diabetes treated with exenatide in routine practice. Diabetes Metab 2010 ; 36; 381- 388.
7. Buysschaert M, D'Hooge D, Preumont V, for the ROOTS Study Group: ROOTS, a multicenter study in Belgium to evaluate the effectiveness and safety of liraglutide (Victoza®) in type 2 diabetic patients. Diabetes Metab Syndr 2015, Clinical Research and Reviews 2015 ; 9 ; 139-142.
8. Rosenstock J, Raccah D, Korányi L, et al.: Efficacy and safety of lixisenatide once daily versus exenatide twice daily in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 24-week, randomized, open-label, active-controlled study (GetGoal-X). Diabetes Care 2013; 36(10); 2945-51.
9. Kapitza C, Forst T, Coester HV, et al.:. Pharmacodynamic characteristics of lixisenatide once daily versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes insufficiency controlled on metformin. Diabetes Obes Metab 2013 ; 15 ; 642-649.
10. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, et al.: Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). Lancet. 2009 Jul 4;374(9683);39-47.
11. Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, et al.: Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. Lancet. 2008 Oct 4;372(9645);1240-50.
12. Blevins T, Pullman J, Malloy J, et al.: DURATION-5: exenatide once weekly resulted in greater improvements in glycemic control compared with exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2011 May;96(5);1301-10.
13. Buse JB, Nauck M, Forst T, et al. : Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study. Lancet. 2013 Jan 12;381(9861);117-24.
14. Dungan KM, Povedano ST, Forst T, et al.: Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. Lancet 2014 Oct 11 ; 384(9951); 1349-57.
15. Pratley RE, Nauck MA, Barnett AH, et al.: Once-weekly albiglutide versus once-daily liraglutide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral drugs (HARMONY 7): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority phase 3 study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014 Apr;2(4); 289-97.
16. Zaccardi F, Htike ZZ, Webb DR et al.: Benefits and Harms of Once-Weekly Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonist Treatments: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Ann Intern Med 2016 Jan 19 ; 164(2) ; 102-13.
17. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al.: Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med 2015 Dec 3 ; 373(23); 2247-57.
18. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016 Jul 28;375(4);311-22.

Efficacité des différents agonistes du récepteur du GLP-1

Doeltreffendheid van de verschillende GLP-1 receptoragonisten

Commentaires de l'expert / Commentaar van de deskundige
Prof. Ides Colin, CHR Mons-Hainaut

Efficacité des agonistes du récepteur du GLP-1 (GLP-1Ras)

Ides M. Colin

Correspondance

Ides M. Colin
Endocrino-Diabétologue
Agrégé de l'Enseignement Supérieur
Chef de service
CHR Mons-Hainaut
Service d'Endocrino-Diabétologie (Centre de Revalidation des Patients Obèses (CRPO))
Avenue B. de Constantinople, 5
B-7000 Mons, Belgique
E-mail: idesmichel.colin@chrmh.be

1. Introduction

Les incrétinomimétiques (ou analogues du récepteur du GLP-1 (GLP-1Ras)) représentent une classe de médicaments largement utilisés dans le traitement du diabète de type 2 (1,2). Ils regroupent six molécules différentes dont la première, l'exénatide-BID (Byetta®), fut introduite en Belgique il y a près de 10 ans. Les cinq autres molécules sont le liraglutide (Victoza® [NovoNordisk]), l'exénatide-QW (Bydureon® [AstraZeneca]), le lixisénatide (Lyxumia® [Sanofi]), l'albiglutide (Eperzan® [GlaxoSmithKline]) et le dulaglutide (Trulicity® [Eli Lilly]) (3-7). Leurs principales caractéristiques chimiques, leurs ressemblances et différences ont été revues par ailleurs (voir le chapitre du prof. Martin Buysschaert). Au risque d'une certaine redondance, certains points particuliers sont cependant rappelés afin de mieux appréhender leurs propriétés fonctionnelles et pharmacologiques.

Les GLP-1Ras sont classés en fonction de leur structure chimique et de leurs propriétés pharmacocinétiques. Le premier groupe (comprenant le liraglutide, l'albiglutide, et le dulaglutide) est structurellement proche du GLP-1 natif humain (entre 90% et 97% d'homologie), avec quelques modifications structurelles afin de leur permettre de résister à la dégradation par l'enzyme dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4). Le second groupe (l'exénatide-BID et -QW et le lixisénatide) dérivent structurellement de l'exendine-4, un peptide naturel de 39 acides aminés isolé de la salive du lézard *Heloderma suspectum* ou monstre de Gila. La structure chimique de l'exendine-4, assez proche du GLP-1 humain (53% d'homologie), explique une affinité quasi identique sur le (les) récepteurs du GLP-1, avec cependant la capacité de résister à la dégradation rapide par l'enzyme DPP-4 (3,5).

Au-delà de cette classification structurelle, les GLP-1Ras sont aussi classifiés en fonction de leur durée d'action. L'exénatide-BID et le lixisénatide sont rapidement éliminés par voie rénale, ce qui impose, une (QD) (lixisénatide), ou deux (BID) injections par jour (exénatide). Le liraglutide est considéré comme ayant une durée d'action intermédiaire, dès lors que la molécule se fixe sur l'albumine via une chaine d'acides gras adjointe à sa structure moléculaire. Il convient cependant de l'injecter QD. Enfin, les trois derniers représentants de la classe, ayant subi des modifications structurelles plus importantes (suspension de GLP-1 couplé à des microsphères de poly (lactic-co-glycolic acid) ralentissant l'absorption à partir du site d'injection sous cutané (exénatide-QW), conjugaison de deux chaines de GLP-1 à un fragment Fc d'IgG4 humaine (dulaglutide) et liaison covalente de deux molécules de GLP-1 à l'albumine (albiglutide); ce qui a pour effet, pour ces deux dernières molécules, d'en ralentir la clairance rénale), sont injectés une fois par semaine (QW) (3,5).

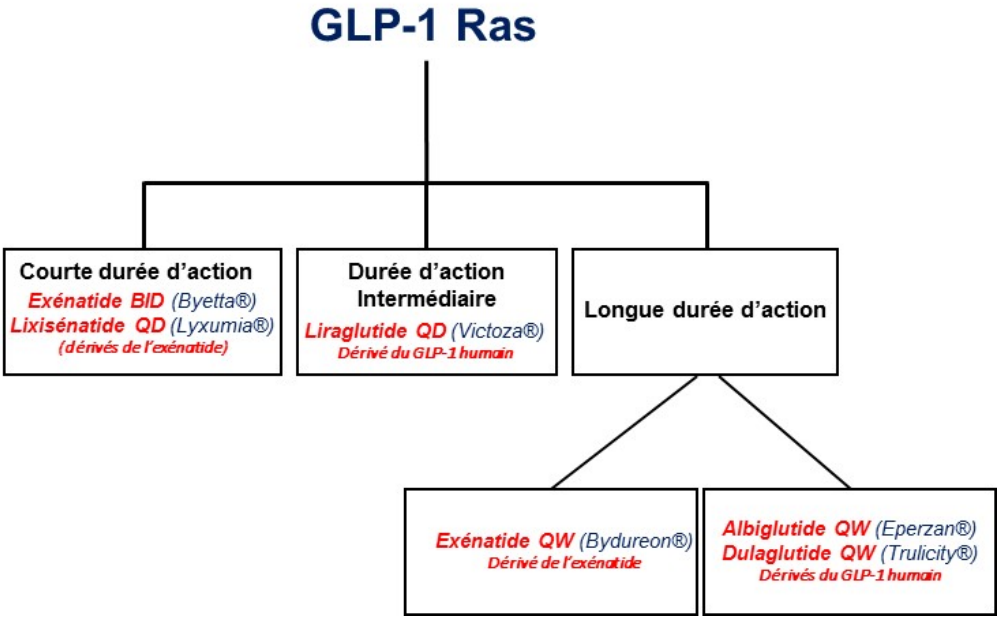


Fig 1 : Classification des GLP-1Ras

2. Etudes d'efficacité

2.1. Exénatide-BID (Byetta®)

C'est le premier représentant du groupe. Il fut approuvé en Europe en Novembre 2006 et aux US le 28 Mai 2005. Il dérive donc de l'exendine-4 et partage 53% d'homologie avec la molécule de GLP-1 humaine native (8).
Il est disponible sous forme de stylos pré-remplis et est administré BID endéans 60 min avant deux repas principaux. La dose de départ de 5µg BID peut être titrée à 10µg BID en fonction de la tolérance du patient après un mois de traitement. La durée de demi-vie moyenne est de 2.4h et il reste détectable dans le plasma environ 10h après une injection unique (9).
Son efficacité et son innocuité ont été évaluées dans trois essais cliniques de phase III regroupés dans le programme AMIGO (AC2993 Diabetes Management for Improving Glucose Outcomes) (5). Ce programme fut conduit chez des patients diabétiques traités par metformine seule, sulfonylurées seules, ou association metformine/ sulfonylurées. Il en est ressorti une réduction de la valeur d'HbA1c de 0.8% à 0.9% avec une réduction de poids d'environ 2.8Kg. L'effet hypoglycémiant fut démontré se prolonger sur une période de trois ans.

2.2. Liraglutide (Victoza®)

Cette molécule fut approuvée en Europe en Juin 2009 et le 25 Janvier 2010 aux US. Elle est produite par la technique de l'ADN recombinant avec 97% d'homologie avec le GLP-1 humain natif. Sa structure permet la formation d'heptamères au niveau du site d'injection et une fois dans le plasma, 99% se fixent sur l'albumine circulante, expliquant une durée de demi-vie de 13h et la nécessité d'une injection QD (10).
Le traitement est délivré à partir de stylos pré-remplis sur base d'une dose de 0.6mg QD pendant une semaine qui est augmentée à 1.2mg subséquemment. Une dose de 1.8 mg est proposée si les objectifs glycémiques ne sont pas atteints.
L'efficacité et l'innocuité du liraglutide ont été évaluées dans un programme de recherche clinique intitulé LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes) dans lequel les deux doses de 1.2mg et 1.8 mg ont été comparées durant des périodes allant de 26 à 52 semaines avec du glimépiride, de la rosiglitazone et de l'insuline glargine (5). Dans l'étude LEAD-6, le liraglutide 1.8 mg fut comparé à l'exénatide BID (10µg) (11). La diminution d'HbA1c fut globalement comprise dans une fourchette de 0.8-1.5% pour le bras 1.2mg et 1-1.5% pour le bras 1.8mg. Le poids a varié de +0.3 à -1.2 kg pour le bras 1.2mg et -0.2 à -2.6 kg pour le bras 1.8 mg. Le liraglutide a montré une efficacité supérieure au placebo et aux comparateurs dans tout le programme LEAD à l'exception de LEAD-2 dans lequel seul le critère de non-infériorité fut atteint par rapport glimépiride pour ce qui est du changement d'HbA1c.

2.3. Lixisénatide (Lyxumia®)

Le lixisénatide fut approuvé en Europe en Février 2013. Il ne l'est pas aux US. Il s'agit d'un GLP-1 QD synthétisé, comme l'exénatide BID, sur la base de l'exendine-4. La molécule a une durée de demi-vie de 2-3h ce qui n'empêche pas une injection QD sur base de données pharmacocinétiques (12).
L'efficacité et l'innocuité du lixisénatide 20µg furent testées dans le programme GetGoal qui fut mené en monothérapie, en "add-on therapy" à la metformine, aux sulfonylurées, à la pioglitazone, et à de l'insuline basale (5). A l'exception de l'étude GetGoal-X (dont le comparateur fut l'exénatide-BID), le lixisénatide ne fut comparé qu'à un placebo. La diminution d'HbA1c oscilla entre 0.7-0.94% avec une perte de poids de 0.2-2.8kg. Un effet prédominant sur la glycémie post prandiale fut noté lié au mode d'action de la molécule et son effet particulier sur la vidange gastrique.

2.4. Exénatide-QW (Bydureon®)

L'exénatide-QW fut approuvé en Europe en Juin 2011 et le 26 Janvier 2012 aux US. La molécule d'exénatide est enrobée dans des microsphères qui assurent un relargage régulier et constant de la molécule à partir du site d'injection. Le médicament est disponible à la dose de 2mg sous forme de stylos pré-remplis, à usage unique, avec la nécessité pour le patient de reconstituer une suspension à partir d'une poudre et d'un solvant contenus dans le stylo (13).

L’efficacité et l’innocuité de la molécule furent analysées dans un programme de recherche clinique intitulé DURATION (Diabetes therapy Utilisation : Researching changes in HbA1c weight and other factors Through Intervention with exenatide Once-weekly) dans lequel la metformine, la sitagliptine, la pioglitazone, l’insuline glargine, le liraglutide et l’exénatide-BID furent utilisés comme comparateurs actifs (5). Dans le programme DURATION, la réduction de la valeur d’HbA1c varia de 1.3-1.9%, avec une diminution du poids des sujets de 2-3.7kg. L’exénatide-QW démontra une supériorité ou une non-infériorité par rapport aux comparateurs actifs, à l’exception du liraglutide et la pioglitazone. Le critère de non-infériorité ne fut pas non plus atteint par rapport au liraglutide en ce qui concerne la perte pondérale.

2.5. Albiglutide (Eperzan®, (Tanzeum® aux US))

Cette molécule fut approuvée en Europe en Mars 2014, et en Avril de la même année aux US. La fixation d’un dimère de GLP-1 à de l’albumine humaine recombinante explique une durée de demi-vie de cinq jours, permettant donc une administration QW. L’albiglutide est disponible sous forme de stylos pré-remplis de 30mg et 50 mg contenant un solvant pour la reconstitution. Il est recommandé de débuter le traitement par 30 mg, à majorer à 50 mg le cas échéant (14).

L’efficacité et l’innocuité de la molécule furent analysées dans un programme de recherche clinique intitulé HARMONY (5). Il regroupe huit essais cliniques dans lesquels l’albiglutide fut comparé à de l’insuline glargine, de la sitagliptine, de la pioglitazone, du glimépiride, de l’insuline lispro et du liraglutide. Dans ce programme, la pioglitazone et le liraglutide démontrèrent une efficacité meilleure en terme de contrôle glycémique. La perte de poids enregistrée fut en moyenne de 1.05kg.

2.6. Dulaglutide (Trulicity ®)

Le dulaglutide fut approuvé en Europe en Novembre 2014 et aux US en Septembre de la même année. L’analogue GLP-1 est ici lié de façon covalente à un fragment Fc d’une IgG4 humaine qui a été modifié de manière à augmenter la solubilité, la durée d’action (par une diminution de la clairance rénale) et la résistance à l’enzyme DPP-4. Comme l’albiglutide, la durée de demi-vie est de cinq jours permettant aussi une administration QW (15).

L’efficacité et l’innocuité de la molécule furent analysées dans un programme de recherche clinique intitulé AWARD (Assessment of Weekly Administration of LY21892265 in Diabetes) (5). Dans ce programme de six études, deux doses du médicament (0.75mg et 1.5mg) furent comparées à un placébo, à de l’exénatide-BID, de l’insuline glargine, de la metformine, et de la sitagliptine. La dose de 1.5mg de dulaglutide fut comparée à 1.8 mg de liraglutide. La durée des essais cliniques a varié entre 26 et 104 semaines.
La réduction de la valeur d’HbA1c avec une dose de 1.5mg oscilla entre 0.8-1.6% avec une réduction de poids jusqu’à 3.2kg. L’"end-point" primaire fut atteint dans toutes les études. Utilisé à la dose de 1.5 mg, le dulaglutide s’est révélé supérieur en terme d’efficacité par rapport aux différents comparateurs actifs, à l’exception de AWARD-6 où seul le critère de non-infériorité fut atteint par rapport au liraglutide 1.8mg (un résultat non obtenu par les autres GLP-1Ras). Quoique considéré comme "long-acting", le dulaglutide est apparu meilleur pour ce qui est du contrôle de la glycémie postprandiale comparé à l’exénatide-BID.

3. Etudes "head-to-head"

L'analyse de la littérature relative aux essais cliniques de type "head-to-head" a permis d'identifier dix études comparant les GLP-1 Ras par paires sur une période s'échelonnant de 2008 à 2014.

L'exénatide-QW fut comparé à l'exénatide-BID dans quatre études (DURATION-1 (16), DURATION-5 (17), Ji *et al*. (18), Buse *et al*.(19)) ; l'exénatide-QW fut comparé au liraglutide dans DURATION-6 (20); le lixisénatide fut comparé à l'exénatide-BID dans GetGoal-X (21); le liraglutide fut comparé à l'exénatide-BID dans LEAD-6 (11); le dulaglutide fut comparé à l'exénatide-BID dans AWARD-1 (22), le dulaglutide fut comparé au liraglutide dans AWARD-6 (23); et enfin l'albiglutide fut comparé au liraglutide dans HARMONY-7 (24).

Table 1 : Liste des essais cliniques de type *« Head-to-Head »*

Nom de l'étude (année) (durée en semaines) (ref)	Comparateurs	Traitement de base	Primary endpoint (changement HbA1c)
DURATIONS-1 (2008) (30)(16)	Ex 10µg BID vs Ex 2mg QW	MHD/Met/SU/TZD/Comb	ExQW sup à ExBID
DURATION-5 (2011) (24)(17)	Ex 10µg BID vs Ex 2mg QW	MHD/Met/SU/TZD/Comb	ExQW sup à ExBID
Ji et al. (2013) (26) (18)	Ex 10µg BID vs Ex 2mg QW	1-3ADO (Met/SU/TZD)	ExQW sup à ExBID
Buse et al. (2010) (52) (19)	Ex 10µg BID vs Ex 2mg QW	CONV ExBID vers ExQW (22s)	ExQW : HbA1c 52s=32s Conv EXBID : HbA1c 52s<32s
DURATION-6 (2013) (26) (20)	Ex 2mg QW vs Lira 1.8mg QD	Met/SU/Comb/Met+Pio	Critère de NI (ExBID) non atteint
LEAD-6 (2009) (26) (11)	Lira 1.8mg QD vs Ex 10µg BID	Met/SU/Comb	Lira Sup à ExBID
GetGoal-X (2013) (24) (21)	Lixi 20µg vs Ex 10µg BID	Met	Lixi NI à ExBID
AWARD-1 (2014) (2014) (26) (22)	Dula (0.75/1.5mg) QW vs Ex 10µg QW	Met+Pio	Dula Sup à ExBID
AWARD-6 (2014) (2014) (26) (23)	Dula 1.5mg QW vs Lira 1.8mg QD	Met	Dula NI à Lira
HARMONY-7 (2014) (2014) (32) (24)	Albi 50mg QW vs Lira 1.8mg QD	MET/Pio/SU/Comb	Critère de NI (Albi) non atteint

Albi : albiglutide ; Comb : combinaison ; Dula : dulaglutide ; ExBID : Exénatide BID ; ExQW : Exénadide QW ; HbA1c : hémoglobine glyquée, Lira : liraglutide ; Lixi : lixisénatide ; Met : metfomine ; MHD : mesures hygiéno-diététiques ; NI : non-inférieur ; Pio : pioglitazone ; Ref : référence ; s : semaines ; SU : sulfonylurées ; sup : supérieur ; TZD : thiazolidinediones ;

Ces différents essais cliniques sont de type "open-label" et basés sur des caractéristiques assez similaires. Les cohortes étaient composées de sujets diabétiques (durée du diabète de six à neuf ans) âgés de 55 à 61 ans, avec une HbA1c entre 8.0 et 8.7%, et un poids entre 91 et 102kg (excepté chez les patients asiatiques qui avaient un poids moins élevé).

Les comparateurs les plus fréquents furent l'exénatide-BID et le liraglutide.

3.1. Comparaison avec l'exénatide-BID

Dans les trois essais cliniques du programme DURATION (16-18), la baisse de la valeur de l'HbA1c fut significativement plus importante ($p<0.01$) chez les sujets traités par exénatide QW par rapport à ceux recevant l'exénatide BID et d'avantage de patients sous exénatide QW ont atteint une valeur d'HbA1c inférieure à 7% ($p<0.01$), et même à 6.5% ($p<0.02$). Une extension de DURATION-1 de 30 à 52 semaines (19), dans laquelle les patients traités initialement de l'exénatide-BID furent versés dans le groupe exénatide-QW, a montré chez ces derniers une diminution supplémentaire de la valeur de l'HbA1c à un niveau identique à celui observée chez les sujets initialement sous exénatide-QW. Par ailleurs, l'amélioration de la valeur de l'HbA1c (-2%) chez ces derniers fut maintenue jusqu'au terme des 52 semaines d'observation. La perte pondérale fut similaire dans les deux groupes.

Dans l'étude LEAD-6 menée chez des patients recevant des doses maximales de metformine/sulfonylurées/en combinaison, le liraglutide 1.8mg fut meilleur que l'exénatide-BID en termes de réduction de la valeur de l'HbA1c ($p<0.0001$) et du pourcentage de patients atteignant une valeur <7% d'HbA1c ($p=0.0015$). La perte de poids fut similaire dans les deux groupes (11).

Dans l'étude GetGoal-X menée chez des patients sous metformine, le critère de non-infériorité fut atteint par le lixisénatide 20 µg en ce qui concerne la valeur d'HbA1c (mais avec une diminution numériquement plus importante dans le groupe exénatide-BID). Une proportion identique de patients a atteint une valeur d'HbA1c < 7%, avec une perte de poids sensiblement meilleure chez ceux recevant l'exénatide-BID, quoique statistiquement non significative (21).

Dans l'étude AWARD-1, le dulaglutide aux doses de 0.75mg et 1.5mg fut comparé à l'exénatide-BID 10 µg. Au terme de l'essai, le critère de supériorité fut atteint pour les deux doses de dulaglutide en terme d'amélioration de la valeur d'HbA1c (p<0.01). Une proportion plus importante de sujets sous dulaglutide a atteint une valeur <7% d'HbA1c (p<0.01). Il n'y a pas eu de différence significative en terme de perte pondérale entre dulaglutide 1.5 mg et exénatide-BID, alors qu'elle le fut en faveur de l'exénatide-BID versus dulaglutide 0.75mg (p<0.01) (22).

3.2. Comparaison des trois GLP-1Ras de longue durée d'action avec le liraglutide 1.8mg

Dans l'étude DURATION-6, le liraglutide se révéla meilleur que l'exénatide-QW en ce qui concerne la baisse d'HbA1c (p<0.02) et des valeurs de glycémie à jeun (p=0.02), avec un critère de non-infériorité non atteint pour l'exénatide-QW. Une proportion significativement plus importante de patients sous liraglutide (p=0.0011) a atteint une valeur d'HbA1c <7%, avec une perte de poids aussi significativement plus importante (p=0.0005) (20).

Dans l'étude HARMONY-7, le liraglutide fut supérieur à l'albiglutide 50mg en termes d'amélioration des valeurs d'HbA1c et de la glycémie à jeun. Il y eut aussi une proportion significativement plus élevée de patients sous liraglutide (p<0.01) ayant atteint une valeur d'HbA1c < 7%. La perte de poids fut en moyenne aussi meilleure dans le groupe liraglutide (p<0.0001) (24).

Enfin, dans l'étude AWARD-6, le critère de non-infériorité fut atteint par le dulaglutide pour ce qui est de l'amélioration de l'HbA1c, des valeurs de glycémie à jeun et de la proportion de sujets avec une HbA1c<7%. Par contre, le liraglutide fit significativement mieux (p=0.011) pour ce qui est de la perte de poids (23).

4. Etudes versus insuline basale

On dénombre six essais clinique dans lesquels des GLP-1Ras furent comparés à de l'insuline basale (25-32). Dans cinq d'entre eux, les sujets testés étaient traités par metformine plus sulfonylurées (sauf DURATION 3 où certains recevaient de la metformine seule (27-29)). Dans AWARD-4, la thérapie de base était: metformine plus insuline lispro. Dans tous les essais, le comparateur fut l'insuline glargine (31).

Table 2 : Liste des essais cliniques « *versus insuline glargine* »

Nom de l'étude (durée en semaines)	Traitement de base	Endpoint primaire (changement HbA1c)	Ref
ExBID (26)	Met+SU	ExBID NI à ING	(25)
LEAD-5 (26)	Met+SU	Lira SUP à ING	(26)
DURATION-3 (26)	Met/Met+SU	EQW SUP à ING	(27-29)
AWARD-2 (52/78)	Met+SU	Dula SUP à ING	(30)
HARMONY-4 (52)	Met/Met+SU	Albi NI à ING	(32)
AWARD-4 (52)	Lispro±Met	Dula SUP à ING	(31)

Albi : albiglutide ; Dula : dulaglutide ; ExBID : Exénatide BID ; ExQW : Exénadide QW ; ING : insuline glargine ; Lira : liraglutide ; Lipro : insuline lispro ; Met : Metformine ; NI : non inférieur ; Ref : référence ; SU : sulfonylurées ; SUP : supérieur

Dans l'étude exénatide-BID, le critère de non-infériorité fut atteint par l'exénatide-BID après 26 semaines (25).

Dans l'étude LEAD-5, le critère de supériorité fut atteint par le liraglutide (1.8mg) après 26 semaines (26).

Dans l'étude DURATION-3, le critère de supériorité fut atteint par l'exénatide-QW (2mg) après 26 semaines (27). Les résultats furent confirmés à 84 semaines (28) et trois ans (29).

Dans l'étude AWARD-2, le critère de supériorité fut atteint par le dulaglutide (0.75/1.5mg) après 52 semaines étendues à 78 semaines (30).

Dans l'étude HARMONY-4, le critère de non-infériorité fut atteint par l'albiglutide (30mg) après 52 semaines (32)

Enfin, dans l'étude AWARD-4, le critère de supériorité fut atteint par le dulaglutide (0.75/1.5mg) dans une population de sujets traités par metformine plus insuline lispro (31).

Dans l'ensemble de ces études, les GLP-1 Ras induisirent une perte pondérale à tout le moins modeste versus une prise de poids systématique chez les sujets traités par insuline. Il y eut globalement moins d'hypoglycémies chez les sujets traités par GLP-1 Ras, mais plus d'effets secondaires de type nausées/vomissements.

Il apparaît donc que le rendement thérapeutique des GLP-1 Ras est globalement supérieur à celui de l'insuline glargine chez des sujets diabétiques traités par ADO seuls (metformine seule/metformine-sulfonylurées), avec moins d'hypoglycémies et de prise de poids.

5. Etudes en "add-on" à l'insuline basale

Quatre essais cliniques ont analysé la valeur ajoutée d'une combinaison insuline basale/GLP-1Ras en terme d'amélioration de la valeur de l'HbA1c (33-36).

Table 3 : Liste des essais cliniques en *« add-on » à insuline basale*

Nom de l'étude (durée en semaines)	Traitement de base	Comparateur	Endpoint primaire (changement HbA1c)	Ref
ExBID (30)	ING±MET/TZD(ou comb)	Pbo	ExBID SUP à Pbo	(33)
GetGoal-L (24)	IB±MET	Pbo	Lixi SUP à ING	(34)
GetGoal-Duo-1 (24)	ING+MET/SU/Glinide/TZD/comb	Pbo	Lixi SUP à ING	(35)
Harmony-6 (26)	ING/orals	Lispro	Albi NI à Lispro	(36)

Albi : albiglutide ; Comb : combinaison ; Dula : dulaglutide ; ExBID : Exénatide BID ; IB : insuline basale ; ING : insuline glargine ; Lispro : insuline lispro ; Met: Metformine ; NI ; non inférieur; Pbo : placebo ; ref : références ; SU : sulfonylurées ; SUP : supérieur ; TZD : thiazolididione

Dans trois d'entre-eux, il apparaît que les GLP-1 Ras atteignent le critère de supériorité versus placebo. C'est le cas de l'exénatide-BID dans l'étude Exénatide-BID (33), et du lixisénatide dans les deux études du programme GetGoal (34,35). Dans HARMONY-6, le critère de non-infériorité est atteint par l'albiglutide (36).

Dans tous les cas, il est apparu que l'amélioration additionnelle de la valeur de l'HbA1c, suite à l'ajout du GLP-1Ra, a été obtenue moyennant un risque réduit d'hypoglycémie. De plus, la prise de poids associée à l'insulinothérapie fut amortie par le GLP-1 Ra.

Ces essais cliniques ont permis de clarifier un "proof-of-concept" qui est exploité actuellement par le développement de combinaisons fixes d'insuline basale/GLP-1Ras (insuline degludec/liraglutide (IDegLira, Xultophy®), insuline glargine/lixisénatide (Lixulan®). Les premiers essais cliniques suggèrent une rentabilité thérapeutique supérieure à celle résultant des deux composants utilisés isolément. C'est en tout cas ce que tend à démontrer le programme de phase 3a "DUAL" dans lequel IDegLira est supérieur dans sa capacité à diminuer la valeur de l'HbA1c comparé à l'insuline degludec ou au liraglutide considérés séparément. Et ceci, avec une tolérabilité meilleure puisque moins d'hypoglycémies provoquées par IDegLira versus l'insuline degludec seule et moins d'effets secondaires de type gastro-intestinaux versus le liraglutide seul (37,38).

Quoiqu'il n'y ait pas encore de données rapportées dans la littérature, on a de bonnes raisons de penser qu'une association fixe administrée sous forme d'une injection unique serait mieux acceptée par les patients que deux injections séparées.

6. Paramètres Cardio-vasculaires

Une méta-analyse des essais cliniques incluant le liraglutide, l'exénatide-BID et -QW a montré une diminution significative de la valeur de la tension artérielle systolique (de -1.79 à -2.39 mmHg) induite par les GLP-1Ras vs placebo. Un trend négatif fut aussi noté pour les valeurs de tension artérielle diastolique, sans pour autant atteindre la signification statistique (4).

Les valeurs de TA ne furent pas modifiées dans les programmes d'études "Head-to-Head".

En ce qui concerne la fréquence cardiaque (FC), une augmentation de 1.86 battements/min vs placebo et de 1.90 battements/min vs comparateur fut rapportés dans cette méta-analyse ayant inclus les études relatives au liraglutide, à l'exénatide-BID et -QW.

Les études "head-to-head" ont montré que l'augmentation de la FC est moindre avec l'exénatide-BID vs le liraglutide et l'exénatide-QW. Le dulaglutide semble aussi provoquer une augmentation

de la FC à l'instar du liraglutide. L'albiglutide et le lixisénatide ne sont pas associés à une majoration de la FC. L'augmentation très modérée de la FC serait due à un mécanisme réflexe en réponse à la diminution de la TA et à la vasodilatation induite par certains GLP-1Ras.

7. Conclusions

Le programme de phase 3 relatif aux GLP-1Ras, considéré dans son ensemble, a montré de manière convaincante la valeur ajoutée des GLP-1Ras dans le traitement du diabète de type 2.

Les GLP-1Ras contribuent à améliorer l'équilibre glycémique de manière significative, tant sur le plan statistique que clinique. Qui plus est, le risque d'hypoglycémie est minimal et quand il existe, il est plutôt dû aux traitements utilisés en association avec les GLP-1Ras, en particulier les sulfonylurées. Le traitement par analogues du GLP-1, à l'inverse de ceux plus anciens, s'accompagne d'une perte de poids à tout le moins modérée.

Une limitation dans leur utilisation réside dans l'obligation de les injecter par voie sous-cutanée (même si on a de bonnes raisons de penser que des formes orales seront bientôt disponibles sur le marché). Des données récentes relatives à la qualité de vie indiquent que l'injection hebdomadaire est d'avantage appréciée par les utilisateurs que les injections quotidiennes.

Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés sont d'ordre digestif (nausées, vomissements, diarrhées). Leur intensité et durée varient en fonction de la molécule considérée, mais sont, le plus souvent, transitoires. Les analogues les plus récents (exénatide-QW, albiglutide, dulaglutide), injectés QW, sont de ce point de vue mieux tolérés que les plus anciens (en particulier ceux à courte durée d'action comme l'exénatide-BID et le lixisénatide). Parmi d'autres effets secondaires, il convient de pointer les réactions cutanées locales à l'endroit d'injection. Elles sont plus fréquentes avec les analogues les plus récents injectés une fois par semaine, en particulier l'exénatide-QW pour lequel la formation de petits nodules cutanés au niveau du site d'injection est plus fréquemment rapportée. Les réactions cutanées locales sont moins fréquentes avec l'exénatide-BID, le liraglutide, le lixisénatide et le dulaglutide (4).

L'analyse approfondie des études "head-to-head" indique que, comparé aux autres membres de cette classe thérapeutique (exénatide-BID, exénatide-QW, et albiglutide), le liraglutide exerce le meilleur effet hypoglycémiant reflété par une plus grande diminution de la valeur de l'HbA1c, associé à une perte pondérale plus marquée. Seul le dulaglutide a été rapporté comme non-inférieur au liraglutide, avec cependant une perte de poids moindre. L'albiglutide fut rapporté comme moins efficace que le liraglutide en ce qui concerne la baisse de l'HbA1c et la perte de poids, avec cependant moins d'effets secondaires d'origine digestive (4-7).

Les données les plus récentes dans le domaine, présentées lors de réunions scientifiques, mais non encore publiées tendent à faire penser que des molécules plus performantes encore, et bénéficiant d'un excellent profil de sécurité et de tolérabilité seront prochainement disponibles à l'usage thérapeutique. En attendant, on peut affirmer de façon péremptoire que la mise à disposition de cette nouvelle classe thérapeutique, il y a à peine une décennie, a amené une évolution positive dans le traitement des personnes souffrant de diabète de type 2. Leur valeur ajoutée est unanimement reconnue et leur intégration dans les recommandations thérapeutiques ne souffre plus de la moindre contestation. Associés à l'insuline basale, les GLP-1Ras sont même présentés, et à juste titre, comme une alternative au traditionnel schéma basal-prandial d'insuline. La question qui continue à être débattue concerne leur place exacte dans l'escalade thérapeutique. Au-delà de considérations économiques, les données scientifiques suggèrent que les GLP-1Ras devraient être utilisés très tôt dans la cascade thérapeutique. Cette opinion est renforcée par les données relatives aux meilleures performances en matière de réduction du risque cardiovasculaire, comme cela a été récemment rapporté pour le liraglutide dans l'étude LEADER (39) et le semaglutide (prochaine génération de GLP-1Ras) dans l'étude SUSTAIN-6 publiée en Septembre dernier (40).

Références

1. American Diabetes Association: Glycemic targets. In Standards of Medical Care in Diabetes – 2016. Diabetes Care 2016; 39(suppl.1); S52-S59.
2. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetologia. 2015 ; 58:429-42
3. Meier JJ GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes. Nat Rev Endocrinol 2012; 8; 728-742
4. Madsbad S: A review of head-to-head comparisons of GLP-1 receptor agonists. Diabetes Obes Metab 2015: 18; 317-332
5. Kalra S, Baruah MP, Sahay RK et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes: Past, present, and future. Indian J Endocrinol Metab 2016: 20; 254-267
6. Trujillo JM, Nuffer W, Ellis SL GLP-1 receptor agonists: a review of head-to-head clinical studies. Ther Adv Endocrinol Metab. 2015 : 6 ;19-28
7. Xue X, Ren Z, Zhang A et al. Efficacy and safety of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonists compared with exenatide and liraglutide in type 2 diabetes: a systemic review of randomised controlled trials. Int J Clin Pract. 2016 : 8 ;:649-56
8. McCormack PL Exenatide twice daily: a review of its use in the management of patients with type 2 diabetes mellitus. Drugs. 2014 Mar;74(3):325-51
9. Byetta [package insert]. US Prescribing Information. Princeton, NJ:Bristol-Myers Squibb Company; 2014.
10. Lund A, Knop FK, Vilsbøll T. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes: Differences and similarities. Eur J Intern Med 2014;25:407-14
11. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, et al.: Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). Lancet. 2009 Jul 4;374(9683);39-47.
12. Sanofi Press Release. Available from: http://www.en.sanofi.com/ Images/33756_20130912_lixisenatide_en.pdf. [Last cited on 2014 Jun 20]
13. Bydureon [package insert]. US Prescribing Information. Wilmington, DE: AstraZeneca Pharmaceuticals LP; 2014
14. Poole RM, Nowlan ML. Albiglutide: First global approval. Drugs 2014;74:929-38
15. Trulicity [package insert]. US Prescribing Information. Indianapolis, IN: Eli Lilly and Company; 2014
16. Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, et al.: Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. Lancet. 2008 Oct 4;372(9645);1240-50.
17. Blevins T, Pullman J, Malloy J, et al.: DURATION-5: exenatide once weekly resulted in greater improvements in glycemic control compared with exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2011 May;96(5);1301-10.
18. Ji L, Onishi Y, Ahn CW et al. Efficacy and safety of exenatide once-weekly vs exenatide twice-daily in Asian patientswith type 2 diabetesmellitus. J Diabetes Invest 2013; **4**: 53–61
19. Buse JB, Drucker DJ, Taylor KL et al. DURATION-1: exenatide once weekly produces sustained glycemic control and weight loss over 52 weeks. Diabetes Care. 2010 Jun;33(6):1255-61
20. Buse JB, Nauck M, Forst T, et al. : Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study. Lancet. 2013 Jan 12;381(9861);117-24.
21. Rosenstock J, Raccah D, Korányi L, et al.: Efficacy and safety of lixisenatide once daily versus exenatide twice daily in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 24-week, randomized, open-label, active-controlled study (GetGoal-X). Diabetes Care 2013; 36(10); 2945-51.
22. Wysham C, Blevins T, Arakaki R, Colon G, Garcia P, Atisso C, et al. Efficacy and safety of dulaglutide added onto pioglitazone and metformin versus exenatide in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-1). Diabetes care 2014;37:2159-67.

23. Dungan KM, Povedano ST, Forst T, et al.: Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. Lancet 2014 Oct 11 ; 384(9951); 1349-57
24. Pratley RE, Nauck MA, Barnett AH, et al.: Once-weekly albiglutide versus once-daily liraglutide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral drugs (HARMONY 7): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority phase 3 study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014 Apr;2(4); 289-97.
25. Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, Mihm MJ, Widel MH, Brodows RG, et al. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. Annals of internal medicine 2005;143:559-69.
26. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, Sethi BK, Lalic N, Antic S, 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;52:2046-55.
27. Diamant M, Van Gaal L, Stranks S, Northrup J, Cao D, Taylor K, et al. Once weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes (DURATION-3): an open-label randomised trial. Lancet (London, England) 2010;375:2234-43.
28. Diamant M, Van Gaal L, Stranks S, Guerci B, MacConell L, Haber H, et al. Safety and efficacy of once-weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes over 84 weeks. Diabetes care 2012;35:683-9.
29. Diamant M, Van Gaal L, Guerci B, Stranks S, Han J, Malloy J, et al. Exenatide once weekly versus insulin glargine for type 2 diabetes (DURATION-3): 3-year results of an open-label randomised trial. The lancet Diabetes & endocrinology 2014;2:464-73
30. Giorgino F, Benroubi M, Sun JH, Zimmermann AG, Pechtner V. Efficacy and Safety of Once-Weekly Dulaglutide Versus Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes on Metformin and Glimepiride (AWARD-2). Diabetes care 2015;38:2241-9
31. Blonde L, Jendle J, Gross J, Woo V, Jiang H, Fahrbach JL, et al. Once-weekly dulaglutide versus bedtime insulin glargine, both in combination with prandial insulin lispro, in patients with type 2 diabetes (AWARD-4): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority study. Lancet (London, England) 2015;385:2057-66.
32. Weissman PN, Carr MC, Ye J, Cirkel DT, Stewart M, Perry C, et al. HARMONY 4: randomised clinical trial comparing once-weekly albiglutide and insulin glargine in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin with or without sulfonylurea. Diabetologia 2014;57:2475-84
33. Buse JB, Bergenstal RM, Glass LC, Heilmann CR, Lewis MS, Kwan AY, et al. Use of twice-daily exenatide in Basal insulin-treated patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. Annals of internal medicine 2011;154:103-12.
34. Riddle MC, Aronson R, Home P, Marre M, Niemoeller E, Miossec P, et al. Adding once-daily lixisenatide for type 2 diabetes inadequately controlled by established basal insulin: a 24-week, randomized, placebo-controlled comparison (GetGoal-L). Diabetes care 2013;36:2489-96.
35. Riddle MC, Forst T, Aronson R et al. Adding once-daily lixisenatide for type 2 diabetes inadequately controlled with newly initiated and continuously titrated basal insulin glargine: a 24-week, randomized, placebo-controlled study (GetGoal-Duo 1). Diabetes care 2013;36:2497-503.
36. Rosenstock J, Fonseca VA, Gross JL et al. Advancing basal insulin replacement in type 2 diabetes inadequately controlled with insulin glargine plus oral agents: a comparison of adding albiglutide, a weekly GLP-1 receptor agonist, versus thrice-daily prandial insulin lispro. Diabetes care 2014;37:2317-25.
37. Gough SC, Bode B, Woo V et al. Efficacy and safety of a fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) compared with its components given alone: results of a phase 3, open-label, randomised, 26-week, treat-to-target trial in insulin-naive patients with type 2 diabetes. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014; 2: 885-93
38. Gough SC, Bode BW, Woo VC et al. One-year efficacy and safety of a fixed combination of insulin degludec and liraglutide in patients with type 2 diabetes: results of a 26-week extension to a 26-week main trial. Diabetes Obes Metab. 2015; 17: 965-73
39. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016 Jul 28;375;311-22.

40. Marso SP, Bain SC, Consoli A et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016 Sep 15. [Epub ahead of print

Veiligheidsprofiel van de verschillende GLP-1 receptoragonisten

Sécurité des différents agonistes du récepteur du GLP-1

Commentaar van de deskundige / Commentaires de l'expert
Prof. Geert Goderis, KUL

Het veiligheidsprofiel van Glucagon-Like Polypeptide Receptor Agonisten (GLP-1 agonisten)

Prof. Dr. Geert Goderis

Correspondentie
Prof. Dr. Geert Goderis
Huisarts
KU Leuven ACHG (Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde)
UZ Leuven – Management Informatie Rapportering (MIR)

Kapucijnevoer 33 blok J Bus 7001
B-3000 Leuven

Tel.: 016/37.72.80
Email: geert.goderis@kuleuven.be

Inleiding

Incretines zijn hormonen die afgescheiden worden in de gastro-intestinale tractus als een reactie op orale inname van voedsel. Glucagonlike-like polypeptide (GLP-1) is het incretine hormoon met de grootste effecten op het glucose metabolisme. Het is een peptide van 37 aminozuren dat door de L-cellen van het ileum en dikke darm in de bloedbaan uitgescheiden wordt. Eens in het bloed wordt GLP-1 snel vernietigd door het enzyme dipeptidyl dipeptidase 4 (DPP-4). Andere belangrijke effecten van GLP-1 zijn de onderdrukking van de glucagonsecretie, een vertraagde maaglediging en een verhoogd verzadigingsgevoel. GLP-1 agonisten hebben eenzelfde werking als GLP-1, maar een veel langere halfwaardetijd dan het oorspronkelijke hormoon. Gastro-intestinale bijwerkingen van deze preparaten, zoals nausea, braken en diarree, lijken dus rechtstreeks voort te vloeien uit de werking van GLP-1 zelf. Het is een probleem waar patiënten behandeld met GLP-1 agonisten vaak mee geconfronteerd worden en frequent leidt tot stopzetting van de behandeling.

Verder werden bij knaagdieren ook GLP-1 receptoren in de schildklier teruggevonden, met name in de C cellen[1]. In preklinische proeven op muizen en ratten met liraglutide, werd een toename van hyperplasie, calcitonine uitscheiding en schildkliertumoren waargenomen[2]. Deze effecten werden evenwel niet vastgesteld bij niet-menselijke primaten. Naast schildkliertumoren is het eventueel voorkomen van pacreastumoren en pancreatitis een belangrijk aandachtspunt. De Amerikaanse Food and Drug Administration kreeg meldingen van pancreatitis bij patiënten die met exenatide en sitagliptine behandeld werden.

De bedoeling van deze tekst is – in vergelijking met andere antidiabetica - een overzicht te geven van het profiel van veiligheid en tolerantie van de beschikbare GLP-1 agonisten (albiglutide, dulaglutide, exenatide, exenatide met verlengde afgifte, liraglutide, lixisenatide). Met name wat betreft hypoglycemiën en andere ongewenste of eventueel gevaarlijke effecten. Verder willen we ook graag weten of er eventueel medicamenteuze interacties met ernstige gevolgen zijn. Interessant is de vraag of er een verschil te merken in het profiel van veiligheid en tolerantie tussen tussen de GLP-1 agonisten onderling. En tenslotte willen we nagaan wat de veiligheid is in bepaalde risicogroepen zoals patiënten met lever en nierinsufficiëntie. Vooral nierinsufficiëntie is belangrijke gezien de hoge prevalentie van die co-morbiditeit bij patiënten met type 2 diabetes.

De Farmaka review[3] biedt interessant materiaal, maar we hebben de evidence tables moeten samenvoegen en samenvatten. Vervolgens werd naar bijkomende informatie gezocht in de wetenschappelijke literatuur.[1] In deze tekst wordt er uitgebreid geciteerd uit twee reviews[4;5]. Voor de volledigheid werden evenwel nog diverse andere bronnen nagelezen.[3-7;7-20;20-24]

Albiglutide

Stopzetten van de behandeling ten gevolge van bijwerkingen varieert per studie 5% (30 mg) tot en met 13% (50 mg) en lijken niet gebonden aan het soort molecule waarmee het product geassocieerd werd. Diarree komt voor bij 9 tot 13% van de proefpopulatie, nausea bij ongeveer 10% en braken bij 3 tot 7%. Ernstige hypoglycemie komt zelden voor en enkel in combinatie met een andere molecule (sulfonylureum en pioglitazone). Lokale reacties ter hoogte van de injectieplaatsen komen frequent voor, tussen de 8 tot 23% van patiënten op albiglutide. In die ene studie waar een statistische vergelijking met placebo uitgevoerd werd was het verschil significant. Infecties van de bovenste luchtwegen werden vermeld bij 10.4% van de patiënten op albiglutide (Harmony-7)[4]. Er werden geen significante interacties vastgesteld bij gelijktijdige toediening van warfarine, digoxine en orale anticonceptiva. Albiglutide deed de AUC en de Cmax van simvastatine dalen bij gelijktijdige toediening. Bij 4% van de patiënten ontwikkelen zich antistoffen, maar dit leidt niet tot een verminderde hypoglycemisch effect. Wel werden lokale reacties ter hoogte van de injectieplaats meer vastgesteld bij patiënten mét antistoffen (41%) vergeleken met patiënten zonder antistoffen (14%)[5].

Dulaglutide

Stopzetten van de behandeling ten gevolge van bijwerkingen trad op tussen de 1% en 3% bij dulaglitide 0.75 en tussen de 3% en de 5% voor dulaglutide 1.5. Enkel bij 1 studie, een vergelijkende studie met liraglutide,

[1] Indien niet gereferentieerd werden de cijfers uit de FARMAKA review gedistilleerd. Samenvattende tabellen van dit werk zijn op te vragen als bijlagen van deze tekst.

werden bij 21% van de patiënten de behandeling stopgezet. Diarree komt voor tussen de 8% en de 16%, nausea bij 8% tot 20% en braken bij 3% tot 17%. Gastro-intestinale bijwerkingen komen frequenter voor bij de hogere dosis dulaglutide. Er werden significant meer gastro-intestinale bijwerkingen gevonden in vergelijkende studies met placebo, sitagliptine en insuline glargline en lispro. Ernstige hypoglycemiën zijn zeldzaam en enkel in aanwezigheid van een antidiabeticum waarvan deze bijwerking gekend is (glimepiride/insuline lispro). Lokale reacties op de injectieplaats werden gemeld bij ongeveer 1% van de patiënten op dulaglutide. Infecties van de bovenste luchtwegen werden vermeld bij 4% van de patiënten op dulaglutide 1,5 mg en bij 5% van de patiënten op dulaglutide 0,75 mg[4]. Gedurende vier fase II en vijf fase III studies ontwikkelde 1,6% van de proefpersonen antistoffen. Dit had geen effect op de hypoglycemische werking van dulaglutide. Er werden geen significante interacties waargenomen bij gelijktijdige toediening van paracetamol, lovastatine, lisinopril en warfarine. Er wordt geen dosisaanpassing bij nier- en leverinsufficiëntie[5].

Exenatide 2 X per dag

Stopzetten van de behandeling ten gevolge van bijwerkingen treedt op tussen de 3% en de 13% van de proefpersonen. Gastro-intestinale bijwerkingen zijn frequent en lijken dosisafhankelijk te zijn. Diarree treedt op tussen 3% en 18% van de proefpersonen, nausea tot bijna 50% in sommige studies, braken varieert tussen de 4% en 25%, al naargelang de studie. Sommige studies vermeldden statistisch significante verschillen, ten opzichte van placebo. Ernstige hypoglycemiën zijn zeldzaam en enkel in combinatie met een sulfonylureum of insuline. Infecties van de bovenste luchtwegen werden vermeld bij 4% (AWARD-1), 4.1% (Duration-5), 6% (LEAD-6) en 8,1% (DURATION-1) van de patiënten op exenatide 2X/d[4]. Exenatide wordt niet aanbevolen bij ernstige nierinsufficiëntie (creatinine klaring < 30 ml / min)[5]. Ongeveer 35% van de personen ontwikkelen antistoffen tegen exenatide.

Exenatide 1/w

Stopzetting van de behandeling omwille van de bijwerkingen treedt op tussen de 2% en 11% van de patiëntenpopulatie. Diarree varieert tussen de 6% en de 18%, maar de meeste bij de meeste studies ligt het cijfer boven de 10%. Nausea situeert zich tussen de 9% en de 24% en braken tussen de 5% en de 14%. Er werd slechts 1 geval van ernstige hypoglycemie gemeld, in combinatie met een sulfonylureum. Lokale reacties ter hoogte van de injectieplaats werden gemeld in 5 tot 31% van de patiënten op exenatide(1 X/week). Infecties van de bovenste luchtwegen werden vermeld in bij 3% (DURATION-6), 7% (DURATION-5) en 17,2% (DURATION-1) van de patiënten op exenatide 1X/week[4]. Er werden geen significante interacties gevonden met paracetamol, Lovastatine, lisinopril en warfarine. Exenatide 1/w is meer immunogeen dan de kortwerkende versie. Tot 54% van de patiënten ontwikkelt antistoffen tegen exenatide. Hogere titers antistoffen werden geconstateerd bij 12% van de patiënten. De helft daarvan (6%) hadden een verzwakte hypoglycemische respons (< 0,7 procent afname van HbA1c)[5].

liraglutide

Stopzetten van de behandeling ten gevolge van bijwerkingen kwam voor tussen de 2% en de 9% van de proefpersonen. Gastro-intestinale bijwerkingen komen zowel alleen als in associatie met andere hypoglycimiërende middelen voor: diarhee komt voor tussen de 7% en de 19%, nausea tussen de 14% en de 33% en braken tussen de 5% en de 12%. In de LEADER studie werden echter beduidend minder gastro-intestinale bijwerkingen vermeld dan in alle andere studies. Er werden significant meer gastro-intestinale bijwerkingen vermeld met liraglutide ten opzichte van insuline (glargline), placebo, sitagliptine, glimepiride, alleen of in combinatietherapie. Ernstige hypoglycemiën zijn zeldzaam. Er werd evenwel 1 geval beschreven bij monotherapie. In de LEADER studie waar liraglutide toegevoegd werd aan standaardtherapie en vergeleken werd met placebo traden significant minder ernstige hypoglycemiën op in de liraglutide groep. Lokale reacties ter hoogte van de Injectieplaats werden (in 2 van de 19 onderzoeken) vermeld in 0% tot 2% van de patiënten op liraglutide. Infecties van de bovenste luchtwegen werden vermeld bij 3% (DURATION-6), 6.4% (LEAD-6) en 11% (HARMONIE-7) van de patiënten op liraglutide.[4] Er werden geen significante interacties waargenomen bij gelijktijdige toediening van liraglutide met paracetamol of atorvastatine, maar er treedt een lichte vertraging op in Tmax van digoxine en lisinopril. Liraglutide is minder immunogeen dan

exenatide, veroorzaakt dus lagere titers antistoffen. [Buse *et al.* 2011b, op citaat][5]. Tot ongeveer 9% van de proefpersonen ontwikkelen antistoffen tegen liraglutide.

lixisenatide

Stopzetten van de behandeling omwille van bijwerkingen komt voor bij 5% tot 19% van de proefpersonen. Diarhee treedt op tussen 7% en 15% van de behandelde populatie, nausea tussen 22% en 39% en braken tussen 7% en 18%. Ernstige hypoglycemie is zeldzaam en kwam enkel voor in associatie waarbij ook insuline of Sulfonylurea toegediend werden. Lokale reacties ter hoogte van de injectieplaats gemeld in 4 van de 9 studies die opgenomen werden in de FARMAKA review. In de Get-goal studies ontwikkelden bijna 70% patiënten antistoffen tegen lixisenatide[5]

Andere potentiële bijwerkingen van de GLP-1 agonisten.

Een verhoogde aandacht is nodig voor potentieel ernstige bijwerkingen zoals pancreatitis, pancreaskanker en schildklierkanker.[19] Bij dierproeven (muizen) werd pancreatitis en schildklierkanker gemeld. Er werden ook 'case reports' bij mensen opgemaakt omtrent pancreatitis. Tot op heden zijn er echter geen aanwijzingen dat GLP-1 agonisten bij mensen daadwerkelijk een verhoogd risico inhouden op deze verwikkelingen. Er is ook geen associatie gevonden met andere potentiële verwikkelingen zoals botbreuken en colorectale kanker. Voorzichtigheid blijft echter geboden gezien de relatief korte duur van de studies en de lage kwaliteit van de evidence (GRADE LOW to VERY LOW).

Tot op heden is er ook geen aanwijzing dat GLP-1 agonisten gepaard gaan met een verhoogd risico op hartfalen. De kwaliteit van de evidence is echter laag (GRADE)[3].

Head to head studies[4]

Onderling vergelijkende studies lijken aan te tonen dat gastro-intestinale bijwerkingen gelijkaardig zijn bij liraglutide en exenatide 2X/d, terwijl deze bijwerkingen minder lijken voor te komen bij preparaten die 1 maal per week toegediend worden.

Het risico op hypoglycemie is laag en vergelijkbaar bij GLP-1 agonisten. Lokale reacties ter hoogte van de injectieplaats lijken meer voor te komen bij de preparaten met lange werkingsduur. Dulaglutide is evenwel een uitzondering op die regel.

Wanneer patiënten tevredenheid nagegaan werd bleek exenatide 1/w beter ervaren te worden dan exenatide 2/w. Patiënten tevredenheid bij de wekelijkse preparaten was gelijkaardig aan die van de dagelijkse injectie (1X/d).

Tabel 1: GLP-1 agonisten, een vergelijking van de bijwerkingen in head-to-head studies – overgenomen van Trujillo et al[4].

Study	Active comparators	Nausea	Vomiting	Diarhee	Injection-site reactions	Withdrawal due to AEs (*N*)
DURATION-1 [Drucker *et al.* 2008]	Exenatide 10 µg BID	50/145 (34.5%)	27/145 (18.6%)	19/1 (13.1	17/145 (11.7%)	7
	Exenatide 2 mg QW	39/148 (26.4%)	16/148 (10.8%)	20/1 (13.5	33/148 (22.3%)	9
LEAD-6 [Buse *et al.* 2009]	Exenatide 10 µg BID	65/232 (28.0%)	23/232 (9.9%)	28/2 (12.1	21/232 (9.1%)	31
	Liraglutide 1.8 mg QD	60/235 (25.5%)	14/235 (6.0%)	29/2 (12.3	21/235 (8.9%)	23
DURATION-5 [Blevins *et al.* 2011]	Exenatide 10 µg BID	43/123 (35.0%)	11/123 (8.9%)	5/12 (4.1%	16/123 (13%)	6
	Exenatide 2 mg QW	18/129 (14.0%)	6/129 (4.7%)	12/1 (9.3%	13/129 (10%)	6
DURATION-6 [Buse *et al.* 2013]	Exenatide 2 mg QW	43/461 (9.3%)	17/461 (3.7%)	28/4 (6.1%	73/461 (15.8%)	12
	Liraglutide 1.8 mg QD	93/450 (20.7%)	48/450 (10.7%)	59/4 (13.1	9/450 (2.0%)	25
GetGoal-X [Rosenstock *et al.* 2013]	Lixisenatide 20µg QD	78/318 (24.5%)	32/318 (10.1%)	33/3 (10.4	27/318 (8.5%)	33
	Exenatide 10 µg BID	111/31 (35.1%)	42/316 (13.3%)	42/3 (13.3	5/316 (1.6%)	41
HARMONY-7 [Pratley *et al.* 2014]	Albiglutide 50 mg QW	40/404 (9.9%)	20/404 (5.0%)	60/4 (14.9	52/404 (12.9%)	31
	Liraglutide 1.8 mg QD	119/40 (29.2%)	38/408 (9.3%)	55/4 (13.5	22/408 (5.4%)	41
AWARD-1 [Wysham *et al.* 2014]	Dulaglutide 1.5 mg QW	78/279 (28.0%)	47/279 (16.8%)	31/2 (11.1	1/279 (0.4%)	8
	Dulaglutide 0.75 mg QW	45/280 (16.1%)	17/280 (6.1%)	22/2 (7.9%	0/280 (0%)	4
	Exenatide 10 µg BID	71/276 (25.7%)	30/276 (10.9%)	16/2 (5.8%	1/276 (0.4%)	9
	Placebo					
AWARD-6 [Dungan *et al.* 2014]	Dulaglutide 1.5 mg QW	61/299 (20.4%)	21/299 (7.0%)	36/2 (12.0	1/299 (0.3%)	18
	Liraglutide 1.8 mg QD	54/300 (18.0%)	25/300 (8.3%)	36/3 (12.0	2/300 (0.7%)	18

Abbreviations: BID, twice daily; QD, once daily; QW, once weekly; AE, adverse event.

Contra-indicaties

- GLP-1 agonisten zijn tegenaangewezen bij type1 diabetespatiënten en bij een voorgeschiedenis van pancreatitis.
- Exenatide (2X/d en 1/w) en lixisenatide mogen niet gebruikt worden bij
  - nierinsufficiëntie (eGFR <30 mL/min)
  - ernstige gastro-intestinale aandoeningen (bv. gastroparesie)
- Liraglutide, albiglutide, dulaglutide, en exenatide 1X/w zijn tegenaangewezen bij patiënten met een persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van medullaire schildklierkanker of bij endocriene neoplasma.
- Liraglutide, albiglutide, en dulaglutide moeten met de nodige voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met chronisch nierlijden.

In een review[10] waarschuwen de auteurs dat het "*iets ruimere feitenmateriaal voor liraglutide in vergelijking met exenatide of lixisenatide niet voldoende is ter ondersteuning van het gebruik ervan in ernstige nierfunctiestoornis.*" Dezelfde review stelt eveneens dat er slechts zeer weinig gegevens voorhanden zijn omtrent de veiligheid van deze producten bij leverinsufficiëntie.

Samenvatting en besluit

Op basis van de tot op heden beschikbare evidentie - die zoals de Farmaka review aantoont niet altijd hoog is – zijn alle GLP-1 agonisten als veilig te beschouwen. Tot op heden is er geen enkel verhoogd cardiovasculair risico geassocieerd aan het gebruik van GLP-1 agonisten. De beschikbare evidence neigt eerder naar de tegengestelde richting. Potentieel gevreesde verwikkelingen, zoals een verhoogd risico op schildklierkanker, pancreatitis en pancreaskanker worden tot op heden niet bevestigd door klinische studies bij mensen. Voorzichtigheid en verdere opvolging in deze materie blijft evenwel geboden. Langdurige follow-up in grote cohorten van behandelde patiënten moeten meer uitsluitsel geven op lange termijn. Een ander kenmerk is het minimale risico op hypoglycemie. Ernstige hypoglycemiën zijn zeldzaam en kwamen op één enkele uitzondering na enkel voor in associatie met antidiabetica die gekend zijn voor deze bijwerking (Sulfonylurea of insuline).

Alle GLP-1 agonisten hebben frequent gastro-intestinale bijwerkingen, zoals nausea, braken en diarhee. De meest waargenomen bijwerking is voorbijgaande misselijkheid, die het resultaat kan zijn van een vertraagde lediging van de maag. Alle gastro-intestinale symptomen zijn overigens meestal van voorbijgaande aard én dosisafhankelijk. Op zich zijn deze bijwerkingen niet gevaarlijk, maar kunnen wel tot stopzetten van de behandeling leiden. Kortwerkende preparaten vertonen meer kans op gastro-intestinale bijwerkingen dan langwerkende. Gastro-intestinale bijwerkingen komen ook meer voor bij GLP-1 agonisten dan bij behandeling met insuline (glargline), (sita)gliptine, sulfonylureum (glimepiride). Toevoegen van een GLP-1 agonist aan een bestaande behandeling (bv. metformine) lijkt niet méér bijwerkingen te induceren dan monotherapie.

Er zijn verschillen tussen de GLP-1 agonisten onderling. Preparaten met een langere werkingsduur vertonen minder gastro-intestinale bijwerkingen (eenmaal per week > eenmaal per dag > twee maal per dag). Laag starten en op titreren van de dosis van de preparaten van kortere duur vermindert ook het risico op Gastro-intestinale bijwerkingen.

Een ander frequent voorkomend probleem is het voorkomen van reacties ter hoogte van de injectieplaatsen. Deze reacties komen meer voor bij GLP-1 agonisten die eenmaal per week ingenomen worden. Dulaglutide lijkt echter een uitzondering op deze regel.

Wat betreft infecties van de bovenste luchtwegen is het mechanisme waarop GLP-1 agonisten inwerken tot op heden niet opgehelderd. De consistente cijfers in de diverse studies suggereren echter dat het om een ‘klasse fenomeen’ gaat waarmee bij de individuele patiënt ernstig rekening gehouden moet worden in de keuze voor een antidiabetisch middel.

Er werden enkele medicamenteuze interacties werden gemeld, maar geen ernstige. Ook wat dit aspect van de behandeling betreft lijken GLP-1 agonisten veilige moleculen.

Wat betreft chronische nierinsufficiëntie is exenatide tegenaangewezen als de eGFR kleiner is dan 30 ml/min. Voorzichtigheid is geboden bij andere preparaten.

Reference List

(1) Gier B, Butler PC, Lai CK, Kirakossian D, DeNicola MM, Yeh MW. Glucagon like peptide-1 receptor expression in the human thyroid gland. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(1):121-131.

(2) Bjerre KL, Madsen LW, Andersen S, Almholt K, de Boer AS, Drucker DJ et al. Glucagon-like Peptide-1 receptor agonists activate rodent thyroid C-cells causing calcitonin release and C-cell proliferation. *Endocrinology* 2010; 151(4):1473-1486.

(3) Couneson B, Goesaert G, Mortier N. THE RATIONAL USE OF THE GLP-1 RECEPTOR AGONISTS IN TYPE 2 DIABETES. Systematic literature review: full report. Consensus Conference RIZIV-INAMI, editor. 17-11-2016. FARMAKA VZW.
Ref Type: Report

(4) Trujillo JM, Nuffer W, Ellis SL. GLP-1 receptor agonists: a review of head-to-head clinical studies. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2015; 6(1):19-28.

(5) Tella SH, Rendell MS. Glucagon-like polypeptide agonists in type 2 diabetes mellitus: efficacy and tolerability, a balance. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2015; 6(3):109-134.

(6) Trujillo JM, Nuffer W. Albiglutide: a new GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes. *Ann Pharmacother* 2014; 48(11):1494-1501.

(7) Brice KR, Tzefos MK. The Clinical Efficacy and Safety of Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Agonists in Adults with Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes* 2011; 4:13-24.

(8) Prasad-Reddy L, Isaacs D. A clinical review of GLP-1 receptor agonists: efficacy and safety in diabetes and beyond. *Drugs Context* 2015; 4:212283.

(9) Derosa G, Maffioli P. GLP-1 agonists exenatide and liraglutide: a review about their safety and efficacy. *Curr Clin Pharmacol* 2012; 7(3):214-228.

(10) Giorda CB, Nada E, Tartaglino B. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of DPP-4 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus and renal or hepatic impairment. A systematic review of the literature. *Endocrine* 2014; 46(3):406-419.

(11) Russell-Jones D. The safety and tolerability of GLP-1 receptor agonists in the treatment of type-2 diabetes. *Int J Clin Pract* 2010; 64(10):1402-1414.

(12) Aroda VR, Ratner R. The safety and tolerability of GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes: a review. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27(6):528-542.

(13) Davis PN, Ndefo UA, Oliver A, Payton E. Albiglutide: A once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist for type 2 diabetes mellitus. *Am J Health Syst Pharm* 2015; 72(13):1097-1103.

(14) Xue X, Ren Z, Zhang A, Yang Q, Zhang W, Liu F. Efficacy and safety of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonists compared with exenatide and liraglutide in type 2 diabetes: a systemic review of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract* 2016; 70(8):649-656.

(15) Drab SR. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for Type 2 Diabetes: A Clinical Update of Safety and Efficacy. *Curr Diabetes Rev* 2015.

(16) Shyangdan DS, Royle P, Clar C, Sharma P, Waugh N, Snaith A. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(10):CD006423.

(17) Garber A, Henry RR, Ratner R, Hale P, Chang CT, Bode B. Liraglutide, a once-daily human glucagon-like peptide 1 analogue, provides sustained improvements in glycaemic control and weight for 2 years as monotherapy compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13(4):348-356.

(18) Garber AJ. Long-acting glucagon-like peptide 1 receptor agonists: a review of their efficacy and tolerability. *Diabetes Care* 2011; 34 Suppl 2:S279-S284.

(19) Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, Elashoff R, Butler PC. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology* 2011; 141(1):150-156.

(20) Schmidt LJ, Habacher W, Augustin T, Krahulec E, Semlitsch T. A systematic review and meta-analysis of the efficacy of lixisenatide in the treatment of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16(9):769-779.

(21) Zhang L, Zhang M, Zhang Y, Tong N. Efficacy and safety of dulaglutide in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis and systematic review. *Sci Rep* 2016; 6:18904.

(22) Ostawal A, Mocevic E, Kragh N, Xu W. Clinical Effectiveness of Liraglutide in Type 2 Diabetes Treatment in the Real-World Setting: A Systematic Literature Review. *Diabetes Ther* 2016; 7(3):411-438.

(23) MacConell L, Gurney K, Malloy J, Zhou M, Kolterman O. Safety and tolerability of exenatide once weekly in patients with type 2 diabetes: an integrated analysis of 4,328 patients. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2015; 8:241-253.

(24) MacConell L, Brown C, Gurney K, Han J. Safety and tolerability of exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes: integrated analysis of 5594 patients from 19 placebo-controlled and comparator-controlled clinical trials. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2012; 5:29-41.

Plaats van de GLP-1 receptoragonisten in de therapeutische benadering van type 2-diabetes?

Quelle est la place des agonistes du récepteur du GLP-1 dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 ?

Commentaar van de deskundige / Commentaires de l'expert
Prof. Frank Nobels, OLV Aalst, KUL

PLAATS VAN DE GLP-1 ANALOGEN (GLP1a) IN DE BEHANDELING VAN TYPE 2 DIABETES.

Prof Dr Frank Nobels
endocrinologie, Onze-Lieve-Vrouwziekenhuis Aalst

GLP1a zijn een therapeutische aanwinst

De uitgevoerde literatuurstudie leert dat de GLP1a uitvoerig werden bestudeerd. De studies zijn van wisselende kwaliteit, maar tonen globaal dat GLP1a doeltreffend en veilig zijn, en zoals alle producten voor- en nadelen hebben.

- Ze geven een goede daling van HbA1c.
- Ze geven geen significante hypoglycemie (in monotherapie of in combinatie met andere farmaca die geen hypoglycemie geven).
- Ze hebben een gunstig effect op het gewicht.
- Ze hebben specifieke neveneffecten: maagdarmklachten en locale huidreacties. De maagdarmklachten treden meest op in het begin van de behandeling en verbeteren doorgaans nadien.
- Ze kunnen gebruikt worden bij nierinsufficiëntie (tot eGFR 30 ml/min)
- Ze moeten ingespoten worden, sommige producten slechts één keer per week (wat theoretisch goed is voor de therapietrouw).
- Ze vergen slechts een beperkte technische educatie van de patiënt. Omdat ze weinig kans geven op hypoglycemie (enkel in combinatie met sulfonylurea of insuline) is er geen of slechts beperkte glycemie zelfcontrole nodig,
- Ze zijn cardiovasculair veilig; zoals blijkt uit 3 studies die een neutraal (ELIXA) tot gunstig (LEADER, SUSTAIN-6) effect toonden [1-3].
- We hebben geen zekerheid over effecten op lange termijn (duur van veiligheidsstudies 2-4 j), maar er is al een behoorlijke gebruikservaring (Byetta is sinds 2005 op de markt in de USA)

GLP1a worden in richtlijnen doorgaans als keuzemogelijkheid gegeven vanaf falen van monotherapie.

Type 2 diabetes is een voortschrijdende aandoening met geleidelijke achteruitgang van de betacelfunctie. De behandeling dient stapsgewijs opgedreven te worden. Doorgaans blijft men in richtlijnen lang bij oude behandelingen, maar de GLP1a hebben snel een prominente plaats veroverd in de stappenplannen van de richtlijnen (fig 1). De AACE/ACE richtlijn zet de GLP1a tussen de keuzemogelijkheden van stap 1. De meeste andere richtlijnen geven ze als optie vanaf stap 2 (dus in bitherapie, na falen van metformine).

	CDA 2013 (LoE/GoR)	ADA 2016 EASD/ADA 2015 (LoE/GoR)	Domus Medica 2015 (LoE/GoR)	NICE 2015 (LoE/GoR)	AACE/ACE 2015 (LoE/GoR)
1st step	Metformin **(A for overweight patients; D, consensus for non-overweight patients)**	Metformin **(A)**	Metformin **(1A)**	Metformin **(no LoE/GoR)**	Metformin OR GLP-1, DPP4, SGLT2, acarbose if entry A1C <7.5% (58.5 mmol/mol) **(C, BEL 3)**
2nd step (intensification)	Choose from all other classes **(D, consensus)**	Second oral agent, GLP-1 or basal insulin **(A)**	Other oral agent **(1C)**	DPP4-i OR pioglitazone OR sulfonylurea **(no LoE/GoR)**	Immediately if HbA1c >7.5% (58.5 mmol/mol) Met + GLP-1 or SGLT2 OR DPP-4 **(C, BEL 3)**
3rd step (intensification)		Add third agent (choice between oral agents, GLP-1 or basal insulin) **(no LoE/GoR)**	Third oral drug, basal insulin, or GLP-1 **(1C)**	Met + DPP4+SU OR met+pio+SU OR met+ pio Or SU + SGLT-2 OR insulin **(no LoE/GoR)**	
4th step (intensification)		Metformin + basal insulin + prandial insulin OR GLP-1 **(no LoE/GoR)**		Met + SU + GLP-1 // GLP-1 + insulin ONLY if specialist care advice **(no LoE/GoR)**	

Fig 1. Aangepast naar tabel 35 van het systematisch literatuuroverzicht. In groen de stappen waarbij een GLP1a een mogelijke keuze is volgens de betrokken richtlijn. De Belgische richtlijn van Domus Medica werd groen gemarkeerd vanaf bitherapie, omdat ze GLP1a als mogelijke stap in bitherapie aangeeft, maar niet als aanbeveling weerhouden heeft omdat dit niet terugbetaald wordt in België.

GLP1a werden in alle stadia van type 2 diabetes bestudeerd. Studies versus placebo tonen dat ze effectief zijn vanaf monotherapie tot en met combinatie met basale insuline (in 1 studie met liraglutide zelfs in combinatie met 4 injecties). Deze studies tonen gunstige effecten op HbA1c en gewicht en geen verhoogd risico op hypoglycemie. Studies versus actieve comparators tonen effectiviteit tov orale antidiabetica, basale insuline, menginsuline en prandiale insuline. Deze studies tonen over het algemeen klinische equivalentie wat betreft HbA1c (minieme verschillen, enkel duidelijk superieur tov DPP4 inhibitoren), ook bij gevorderde type 2 diabetes in vergelijking met insuline. Ze hebben doorgaans een beter effect op het gewicht dan de comparator (bij metformine vergelijkbaar effect) en geven doorgaans minder hypoglycemie dan sulfonylurea en insuline. Er werden geen studies uitgevoerd in combinatie met DPP4 inhibitoren (deze werken via zelfde GLP1 systeem zodat combineren niet logisch is) en met SGLT2 inhibitoren.

Nadelen van 'oude' behandelingen
De prominente plaats van GLP1a (en van andere nieuwe klassen zoals de DPP4 inhibitoren en SGLT2 inhibitoren) in de richtlijnen is ook te wijten aan nadelen van de 'oude' behandelingen.

Metformine blijft een goede keuze. Het is goedkoop en er is reeds lang ervaring mee. Het is effectief, geeft geen hypoglycemie en heeft een neutraal effect op het gewicht. De UKPDS studie toonde een gunstig effect op micro- en macrovasculaire complicaties (maar de kwaliteit van deze studie voldoet niet aan de huidige standaarden van rct's) [4]. Metformine geeft geen versnelling van de uitblussing van de betacellen [5]. Omdat het geen hypoglycemie induceert kan het gebruikt worden zonder glycemie zelfcontrole. Metformine geeft regelmatig gastro-intestinale nevenwerkingen (zelfde grootteorde als met GLP1a in vergelijkende studies). Het mag niet gebruikt worden bij ernstige nierinsufficiëntie (eGFR < 30 ml/min).

Sulfonylurea (= hypoglycemiërende sulfamiden) zijn goedkoop en er is reeds lang ervaring mee. Ze geven continue stimulatie van de endogene insulinesecretie. Gliniden werken via dezelfde sulfonylureumreceptor op de betacellen en kunnen als analoog worden beschouwd. De UKPDS-studie toonde een gunstig effect op microvasculaire complicaties, niet op macrovasculaire complicaties [6]. Nadelen van sulfonylurea zijn het risico op hypoglycemie (vooral uitgesproken bij oudere generatie producten zoals glibenclamide), gewichtstoename en mogelijk snellere achteruitgang van de betacelwerking [5]. Bij sommige producten is er mogelijk een ongunstig effect bij acute cardiale ischemie [7,8]. Omdat sulfonylurea hypoglycemie kunnen veroorzaken, zijn voorzichtige dosistitratie en educatie aangewezen. In principe is glycemie zelfcontrole nodig om de dosis voldoende af te stellen. In de praktijk worden ze vaak zonder zelfcontrole gebruikt (die trouwens niet terugbetaald wordt in die indicatie), waarbij de dosis vaak niet voldoende wordt opgedreven. Het risico op hypoglycemie is hoger bij nierinsufficiëntie.

Glitazones (= thiazolidinediones) hebben het voordeel geen hypoglycemie te veroorzaken. Ze hebben echter veel nadelen: gewichtstoename, verhoogd risico op botfracturen en op hartfalen (door vochtretentie) en mogelijk ongunstig cardiovasculair effect met rosiglitazone (niet bevestigd) [9]. Daarom is hun plaats bij de behandeling van diabetes type 2 beperkt.

Ook insuline heeft nadelen. Het moet ingespoten worden, geeft hypoglycemie, vergt zorgvuldig aftitreren en dus uitgebreide educatie. Het belangrijkste voordeel van insuline is dat je veel meer mogelijkheden hebt om de dosis op te drijven dan met andere glycemie verlagende medicatie. Dit is echter niet steeds efficiënt bij zeer obese insuline resistente patiënten. Er ontstaat bij hen vaak een vicieuze cirkel, waarbij opdrijven van insuline tijdelijke glycemieverbetering geeft, maar ook gewichtstoename, met toename van insuline resistentie en verslechtering van de glycemieregeling. We weten niet of verder opdrijven van de insulinedosissen bij dergelijke patiënten niet meer kwaad dan goed doet [10].

Studies met intensieve behandeling van gevorderde type 2 diabetes met de 'oude' producten toonden geen gunstig cardiovasculair effect [11]. Verschillende cardiovasculaire veiligheidsstudies met de 'nieuwe' producten in vergelijkbare hoog-risico populaties vielen daarentegen wel gunstig uit (EMPA-REG met de SGLT2 inhibitor empagliflozine en LEADER en SUSTAIN-6 resp. met de GLP1a liraglutide en semaglutide) [12,2,3]. Omdat in de controlegroepen van deze cardiovasculaire veiligheidsstudies vooral 'oude' glycemie verlagende producten werden gebruikt kan men niet met zekerheid stellen of de effecten te wijten zijn aan een gunstig effect van de nieuwe producten of aan een ongunstig effect van de oude.

Om al deze redenen kiest men er in richtlijnen voor om de 'nieuwe' producten een plaats te geven naast de 'oude' waarbij de voor- en nadelen afgewogen worden bij het bepalen van de individuele keuze.

Individuele verschillen.
In studies worden gemiddelde effecten van farmaca vergeleken. In de praktijk kunnen er echter grote verschillen zijn van patiënt tot patiënt. De meeste studies met GLP1a geven de individuele dataspreiding niet. Wanneer ze toch wordt weergegeven ziet men dat er een kleine groep is waarbij er geen effect wordt gezien [13]. Bij de grote groep met gunstig effect ziet men een grote variatie. Bij sommigen daalt de HbA1c met 0.5%, bij anderen met 4%. Bij sommigen daalt het gewicht slechts miniem, anderen verliezen 15 kg op enkele maanden tijd. Het effect op HbA1c kan deels verklaard worden door de vertrekwaarde. Hoe hoger de initiële HbA1c, hoe groter het effect (een fenomeen dat men ook ziet met andere farmaca). Het effect op het gewicht kan men niet voorspellen (er is bvb geen relatie met het initieel gewicht).

Ook met andere farmaca ziet men dergelijke individuele verschillen, niet alleen wat betreft effecten maar ook wat betreft neveneffecten. Er is meer onderzoek nodig naar voorspellende fenotypische en genotypische (pharmacogenomics) factoren.

Uit het bovenstaande blijkt dat het beschikken over verschillende therapiekeuzes een grote meerwaarde is in de klinische praktijk, waarbij op basis van voor- en nadelen voor de individuele patiënt een keuze wordt gemaakt, die nadien kan aangepast worden in functie van effecten en neveneffecten.

Hoe maak je in de praktijk de keuze?
Alle richtlijnen raden aan om de voor- en nadelen van een bepaald product (of klasse van producten) af te wegen bij de individuele patiënt. Het is belangrijk om de patiënt hierbij te betrekken omdat een behandeling waar de patiënt achter staat veel meer kans heeft op succes (empowerment).

De ADA-EASD position statement biedt een handig praktisch houvast (fig 2) [14]. Je kan zowel verticaal door dit schema lopen (therapie intensifiëren), als horizontaal (therapie wijzigen bij onvoldoende effect of bij te grote neveneffecten).

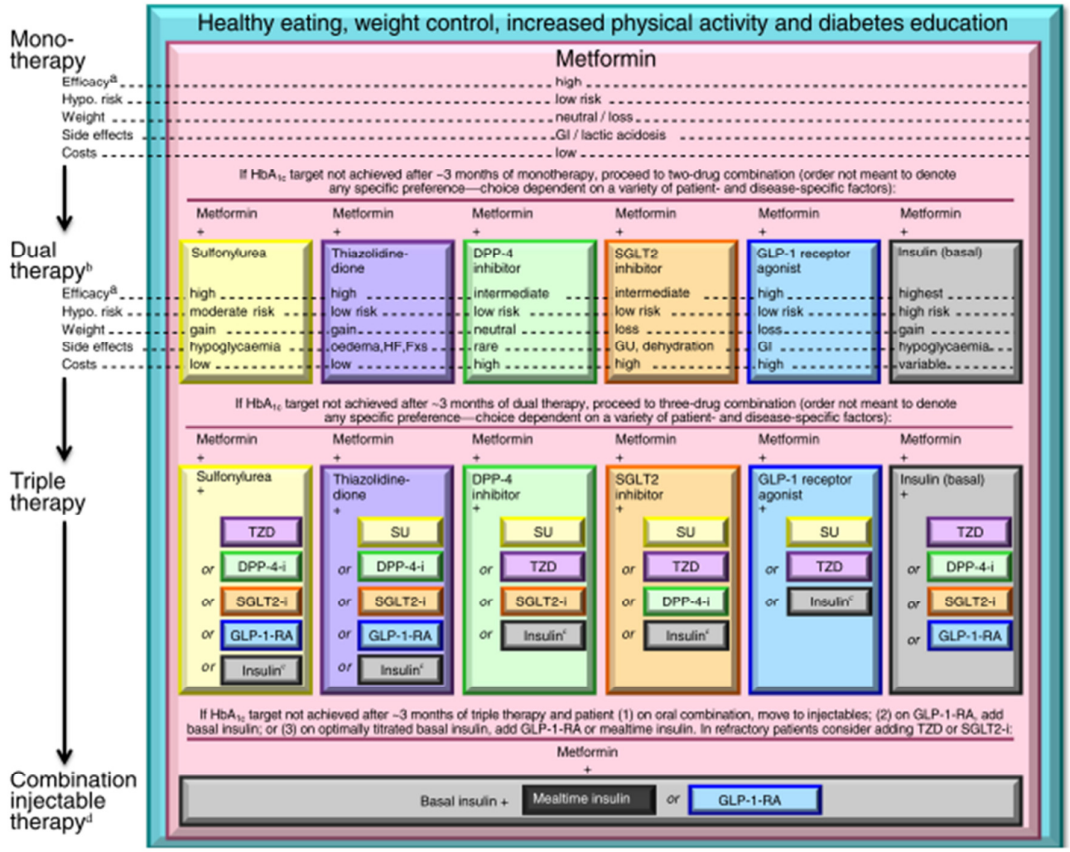


fig. 2 Keuzeschema van de ADA/EASD position statement

Welke overwegingen spelen mee in de keuze voor een GLP1a? Omdat de meeste patiënten orale medicatie verkiezen boven injecties komen de GLP1a in de praktijk doorgaans ter sprake als de diabetes niet meer onder controle raakt met orale antidiabetica. Op dat moment heeft men keuze tussen injecties met GLP1a of met insuline. GLP1a hebben heel wat voordelen tov insuline. Ze hebben voor een zelfde effect op HbA1c betere effecten op het gewicht en minder kans op hypoglycemie. Sommige producten hoeven slechts één keer per week ingespoten te worden. Ze vergen geen optitratie op geleide van glycemie. Ze vergen slechts beperkte glycemie zelfcontrole, vooral om (bij combinatie met sulfonylurea) de dosis van de sulfonylurea te kunnen aanpassen om hypoglycemie te voorkomen. GLP1a zijn duurder dan één injectie traagwerkende insuline, maar het verschil wordt minder groot als je in rekening brengt dat met insuline meer opvolging door de arts (dosistitratie) nodig is, meer educatie/coaching, intensievere zelfcontrole, en vaker dagelijks een thuisverpleegkundige moet ingeschakeld worden.

Dus op basis van deze afwegingen wordt meer en meer gekozen voor GLP1a en wordt insulinetherapie vaak uitgesteld tot een volgende stap.

Extra argumenten om voor een GLP1a te kiezen zijn morbide obesitas en het uitoefenen van een beroep waarbij hypoglycemie tot gevaarlijke situaties kan leiden (chauffeur, piloot, hoogtewerker, chirurg, politie, …). Patiënten met morbide obesitas hebben doorgaans belangrijke insuline resistentie. Zij kunnen bij gebruik van insuline in een vicieuze cirkel raken van toenemende resistentie door gewichtstoename bij verhogen van de insulinedosis.

Insulinetherapie verdient de voorkeur in de volgende situaties:

- bij patiënten met maagdarmlast en/of gekende diabetische gastroparese, gezien de GLP1a vertraging van de maaglediging geven en frequente maagdarmneveneffecten.
- bij patiënten met nierinsufficiëntie (eGFR < 30 ml/min)
- bij fragiele oudere patiënten, omdat je bij hen geen misselijkheid en eetlustremming wil induceren
- bij zeer hoge glycemie, met katabole verschijnselen (vermagering). In dat geval dient insuline toegediend te worden om de glucotoxiciteit te doorbreken en dient bekeken te worden of de diagnose type 2 diabetes wel klopt (of het niet om type 1 diabetes gaat). Bij hoge HbA1c zonder katabole verschijnselen kunnen GLP1a een mooie daling van HbA1c geven en blijven ze dus het overwegen waard.

Het afwegen van de voor- en nadelen is niet altijd makkelijk. Via het zorgtraject diabetes kan de endocrinoloog de huisarts bij deze keuze bijstaan.

In sommige situaties kan het nuttig zijn om GLP1a sneller in te schakelen, in bi- of zelfs monotherapie.

- Bij het uitoefenen van een beroep waarbij hypoglycemie tot gevaarlijke situaties kan leiden willen we sulfonylurea en insuline vermijden, en is een combinatie van metformine met een GLP1a een zeer goede keuze.
- Bij een morbied obese jonge patiënt met type 2 diabetes, waarbij bariatrische chirurgie wordt overwogen om de diabetes in remissie te brengen, kan het nuttig zijn om eerst als alternatief conservatieve therapie met metformine en een GLP1a te proberen, gezien dit bij sommige ‘responders’ uitgesproken gewichtsdaling kan geven [13].
- Bij patiënten die er niet in slagen om hun orale medicatie te nemen (vb door cognitieve stoornissen), kan 1 spuit GLP1a per week (eventueel toegediend door een thuisverpleegkundige) een oplossing bieden. In dat geval zou de GLP1a dus in monotherapie gebruikt worden.

In deze situaties voorzien de huidige Belgische terugbetalingscriteria geen vergoeding.

Hoe bouw je verder op een behandeling met een GLP1a?

Wanneer na initieel gunstig effect de HbA1c waarde terug stijgt is de makkelijkste volgende stap het toevoegen van een basale insuline. Er zijn verschillende studies die aantonen dat de combinatie van een GLP1a met basale insuline zeer effectief is, zeker versus basale insuline alleen en zelfs versus een multipel insuline injectieschema. Al deze studies zijn echter uitgevoerd bij patiënten op basale insuline waaraan een GLP1a wordt toegevoegd, niet omgekeerd. Gebaseerd op deze studies is er in België terugbetaling voor toevoeging van een GLP1a aan basale insuline (wordt terugbetaald voor Byetta, Eperzan en Lyxumia), maar niet voor toevoeging van basale insuline aan een GLP1a.

Dit is een probleem, gezien in de praktijk meer en meer wordt gekozen voor een GLP1a en pas als volgende stap voor insuline.

Er zijn dan 2 opties.

Optie 1 (meest gebruikt).

GLP1a stoppen en basale insuline opstarten. Vaak blijft de A1c te hoog na 3 maanden, en wordt dan opnieuw een GLP1a toegevoegd. Gezien niet alle GLP1a terugbetaald worden in combinatie met insuline dient dan vaak een andere GLP1a gekozen te worden dan diegene die patiënt voordien gebruikte. Vermits er grote verschillen zijn in de toedieningsmethode van de verschillende GLP1a vergt dit dan nieuwe educatie.

Optie 2.

De GLP1a definitief stoppen en overschakelen naar een intensief insulineschema.

Beide opties zijn niet ideaal. In optie 1 raakt de patiënt meestal ontregeld gedurende enkele maanden, in optie 2 wordt te vroeg naar een intensief insulineschema overgeschakeld.

Wanneer bij verdere progressie van de type 2 diabetes de combinatie GLP1a – basale insuline niet meer voldoende effect heeft dient met de huidige wetenschappelijke kennis de GLP1a gestopt te worden en naar een intensiever insulineschema overgeschakeld te worden.

Besluit.
GLP1a vormen ongetwijfeld een therapeutische aanwinst voor de behandeling van type 2 diabetes. GLP1a werden in alle stadia van type 2 diabetes bestudeerd. Studies tonen dat ze effectief zijn vanaf monotherapie tot en met combinatie met basale insuline. Ze hebben een gunstig effect op glycemie en gewicht en geven geen hypoglycemie. Ze kunnen maagdarmklachten en locale huidreacties geven. De maagdarmklachten treden meest op in het begin van de behandeling en verbeteren doorgaans nadien. Er zijn grote individuele verschillen in effecten en neveneffecten.

GLP1a worden in richtlijnen doorgaans als keuzemogelijkheid gegeven na falen van monotherapie. Ze worden pas terugbetaald na falen van bitherapie. Omdat de meeste patiënten spuitjes willen uitstellen, worden ze in de praktijk inderdaad dan pas ingeschakeld. Bij bepaalde patiëntengroepen is snellere inschakeling echter nuttig (bij beroepen waarbij hypoglycemie gevaarlijk is, als alternatief voor bariatrische chirurgie bij morbide obesitas, bij zeer slechte therapietrouw met orale antidiabetica).

Als volgende stap na een GLP1a is toevoeging van basale insuline het makkelijkst, maar dit wordt in die volgorde niet terugbetaald (wel omgekeerd, als een GLP1a toegevoegd wordt aan basale insuline). Wanneer de combinatie van een GLP1a met basale insuline faalt dient de GLP1a gestopt te worden en overgeschakeld naar een intensiever insulineschema.

Het maken van deze therapiekeuzes is niet altijd makkelijk. Via het zorgtraject diabetes kan de endocrinoloog de huisarts bij deze keuze bijstaan.

Het verdient aanbeveling om de terugbetaling op enkele punten aan te passen om meer logica in de behandeling te brengen.

Referenties.
Zie studies aangereikt door de literatuurgroep.
Andere referenties (waarvan enkele ook al besproken door de literatuurgroep):

1. Pfeffer M, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. Elixa Study. N Engl J Med 2015;373:2247-57.

2. Marso S, Daniels G, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. Leader trial. N Engl J Med 2016;375:311-22.

3. Marso S, Bain S, Consoli A, Eliaschewitz F, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. Sustain-6 study. N Engl J Med 2016 Sep 15 [Epub ahead of print]

4. 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.

5. Kahn S, Haffner S, Heise M, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. N Engl J Med 2006;355:2427-2443.

6. 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.

7. Gribble F, Reimann F. Differential selectivity of insulin secretagogues: mechanisms, clinical implications, and drug interactions. Journal of Diabetes and its Complications 2003;17:11-5.

8. Schramm T, Gislason G, 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. European Heart Journal 2011;32:1900-8.

9. Schernthaner G, Currie C, Schernthaner G. Do we still need pioglitazone for the treatment of type 2 diabetes? A risk-benefit critique in 2013. Diabetes Care 2013;36(Suppl 2):S155-61.

10. Nolan C, Ruderman N, Kahn S, et al. Insulin resistance as a physiological defense against metabolic stress: implications for the management of subsets of type 2 diabetes. Diabetes 2015;64:673-86.

11. Skyler J, Bergenstal R, Bonow R, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials. A position statement of the American diabetes association and a scientific statement of the American college of cardiology foundation and the American heart association. Diabetes Care 2009;32:187-92.

12. Zinman B, Wanner C, Lachin J, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. Empa-Reg study. N Engl J Med 2015;373:2117-28.

13. Diamant M, Van Gaal L, Stranks S, et al. Once weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes (DURATION-3): an open-label randomised trial. Lancet 2010;375:2234-43.

14. Inzucchi S, Bergenstal R, Buse J, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetologia 2015;58:429-42.

Samenvatting en toekomstperspectieven

Synthèse et perspectives

Standpunt van de deskundige / Point de vue de l'expert
Prof. Chantal Mathieu, KUL

GLP1 receptoragonisten- Consensusvergadering 17 November 2016

Samenvatting en toekomstperspectieven

Chantal Mathieu, UZ Gasthuisberg, KU Leuven

Samenvatting:

De GLP1 receptor agonisten (GLP1RA) hebben een prominente plaats in het algoritme van glucose verlagende producten zoals voorgesteld door ADA-EASD en gehanteerd door vele wetenschappelijke organen (1). De doeltreffendheid van deze middelen overtreft glucose verlaging (HbA1c dalingen tussen 0.5 en 2%), want deze middelen hebben ook een gewichts-reducerend effect (tussen 0.5 en >5kg) en een bloeddrukverlagend effect (tot 5mmHg systolisch) (2). Het risico op hypoglycemie van deze producten indien niet gecombineerd met sulfonylurea of insuline is bijzonder laag tot onbestaand en het veiligheidsprofiel beperkt zich tot gastrointestinale last (nausea, braken), galstenen en een klein verhoogd risico op pancreatitis (3). Belangrijk, voor het kortwerkende lixisenatide bestaat er een cardiovasculaire outcome studie die veiligheid in acute coronair syndroom patienten aantoonde (ELIXA) en voor liraglutide is niet alleen cardiovasculaire veiligheid aangetoond, maar zelfs een reductie van 22% in cardiovasculaire mortaliteit en impact op het globale cardiovasculair risico (4,5). Van alle andere GLP1RA lopen momenteel cardiovasculaire outcome studies (6).

In België is de terugbetaling voorzien in patienten met T2D met onvoldoende controle van de glycemie onder metformine en sulfonylurea, evenals onder therapie met basale insuline.

In het algoritme van ADA-EASD stelt men dat de GLP1RA kunnen gekozen worden in patienten met metformine monotherapie wanneer het HbA1c na 3 maanden >7% is (2^{e} lijn), in patienten waar een therapie met om het even welke combinatie van metformine met niet-incretine gebaseerde glucose verlagende middelen onvoldoende is om het HbA1c <7% te houden (combinatie metformine + sulfonylureum, metformine + thiazolidinedione, metformine + SGLT2i, metformine + basale insuline) (3^{e} lijn) en finaal wanneer basale insuline onvoldoende is als alternatief voor toevoeging van bolusinsuline (4^{e} lijn) (1). Een updating van dit algoritme is momenteel gaande.

Toekomstperspectieven

De toekomst van deze medicijnen ligt in verschillende gebieden: uitbreiding van toepassing in type 2 diabetes (T2D), toepassing in overgewicht en obesitas, toepassing in andere vormen van diabetes (voornamelijk type 1 diabetes) en in de introductie van nieuwe vormen: oraal, langer werkend, andere toedieningsvormen.

1. Uitbreiding in type 2 diabetes

Met de toenemende informatie over efficiëntie en veiligheid van de GLP1RA nemen ook de toepassingen in T2D toe. Zo heeft men ondertussen studies die deze producten in mensen met sterk beperkte nierfunctie ook als veilig aanzien en weet men dat toevoegen van deze producten aan mensen met lang-bestaande T2D, behandeld met multipele dagelijkse injecties, resulteert in een betere glycemiecontrole, gewichtsverlies en een reductie en zelfs mogelijkheid tot stoppen van de bolus insuline (7,8).

2. Toepassing in overgewicht en obesitas

De effecten op het lichaamsgewicht zijn grotendeels centraal gemedieerd (en gefaciliteerd door directe gastrointestinale effecten) en onafhankelijk van glycemiecontrole. Vandaar dat toepassing buiten type 2 diabetes, specifiek voor overgewicht en obesitas, een voor de hand liggende oplossing is. Liraglutide werd zelfs specifiek hoger geconcentreerd en het SCALE programma toonde mooie gewichtsreducties aan in niet-diabete personen met overgewicht en obesitas, met gunstige metabole effecten (lipiden, bloeddruk) (9). De therapeutische effecten blijven aanwezig zolang de therapie wordt aangewend. Andere GLP1RA exploreren ook deze route.

3. Toepassing in niet-T2 diabetes

Hier heeft men ondertussen vooral type 1 diabetes bestudeerd. Kleine studies toonden aan dat toevoegen van een GLP1RA aan een intensief insulineschema aan T1D patiënten met normaal gewicht of overgewicht resulteerde in een lichte verbetering van de glycemiecontrole, maar vooral in een afname van gewicht zonder toename van hypoglycemie of risico op ketoacidose (10). Echter, twee grote, gerandomiseerde en dubbelblinde studies toonden ook de gewichtsafname en de reductie in insuline behoefte aan, maar toonden ook aan dat dit effect niet langdurig was, dat het risico op hypoglycemie verhoogd was en ook dat de spiegels ketonen, met risico op ketoacidose, toegenomen waren (11,12). Deze ongunstige benefit/risk balans leidde ertoe dat op dit ogenblik uitbreiding van de toepassing van GLP1RA naar T1D niet aangewezen is.

4. Andere toedieningsvormen

Andere GLP1RA dan diegenen die momenteel op de markt in België zijn, zitten in de pipeline, waarvan sommigen nog steeds moeten geïnjecteerd worden, maar waarvan men ook bestudeert of ze niet oraal kunnen toegediend worden (vb. semaglutide) (13). Deze producten lijken nog efficiënter te zijn dan de huidige beschikbare, met vooral interessante gegevens ook rond cardiovasculaire mortaliteit (14). Orale toediening zou bovendien voor meer mensen de drempel tot deze producten kunnen verlagen. Ook bestudeert men depot vormen in devices die kunnen ingeplant worden, met maandenlange release (vb. ITCA 650- continue onderhuidse release van exenatide) (15).

Referenties

1. Inzucchi SE , et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes Diabetes Care. 2015 Aug;38(8):e128-9
2. Uccellatore A et al. Comparison Review of Short-Acting and Long-Acting Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists. Diabetes Ther. 2015 Sep;6(3):239-56.
3. Meier JJ, Rosenstock J. Therapy: Gastrointestinal safety of incretin therapies: are we there yet? Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2016 Sep 21
4. Pfeffer MA, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome N Engl J Med. 2015 Dec 3;373(23):2247-57.
5. Marso, S. P. et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N. Engl. J. Med. 375, 311–322 (2016).
6. Schnell O, et al. Current perspectives on cardiovascular outcome trials in diabetes. Cardiovasc Diabetol. 2016 Oct 1;15(1):139.

7. Davies MJ, et al. Efficacy and Safety of Liraglutide Versus Placebo as Add-on to Glucose-Lowering Therapy in Patients With Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment (LIRA-RENAL): A Randomized Clinical Trial. Diabetes Care. 2016 Feb;39(2):222-30
8. Davies ML, Pham DQ, Drab SR. GLP1-RA Add-on Therapy in Patients with Type 2 Diabetes Currently on a Bolus Containing Insulin Regimen. Pharmacotherapy. 2016 Aug;36(8):893-905.
9. Davies, M. J. et al. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: the SCALE diabetes randomized clinical trial. JAMA 314, 687–699 (2015).
10. Janzen KM, et al. GLP-1 Agonists in Type 1 Diabetes Mellitus Ann Pharmacother. 2016 Aug;50(8):656-65
11. Mathieu C, et al. Efficacy and Safety of Liraglutide Added to Insulin Treatment in Type 1 Diabetes: The ADJUNCT ONE Treat-To-Target Randomized Trial. Diabetes Care. 2016 Oct;39(10):1702-10.
12. Ahrén B, et al. Efficacy and Safety of Liraglutide Added to Capped Insulin Treatment in Subjects With Type 1 Diabetes: The ADJUNCT TWO Randomized Trial. Diabetes Care. 2016 Oct;39(10):1693-701.
13. Lee CY. Glucagon-Like Peptide-1 Formulation--the Present and Future Development in Diabetes Treatment Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2016 Mar;118(3):173-80
14. Marso SP, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes N Engl J Med. 2016 Sep 15
15. Mullard A. Once-yearly device takes on daily and weekly diabetes drugs. Nat Biotechnol 2014 Dec;32(12):1178.

Réunion de Consensus organisée par l'INAMI,
Service des soins de santé, Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments

Impression : INAMI

Consensusvergadering georganiseerd door het RIZIV,
Dienst voor geneeskundige verzorging, Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen

Drukwerk: RIZIV