



Diabetes mellitus type 2

MEI 2015

Onafhankelijke artsenbezoekers

Lic. Baitar Abdelbari
Apr. D'Hooghe Beatrijs
Dr. Apr. Lobeau Marieke
Dr. Ir. Van den Maagdenberg
Karijn
Apr. Wouters Sofie
Apr. De Milt Hanne
Apr. Verellen Eline

Ph. De Ruyck Isabelle
Dr. Devillers Catherine
Dr. Lacroix Sophie
Biol. Leroy Thérèse
Ph. Nonneman Annick
Ph. Pinckaers Nathalie
Ph. Vanvolsem Clarisse

Systematisch literatuuronderzoek
Consensusvergadering RIZIV

WZC-formularium Geneesmiddelenbrief

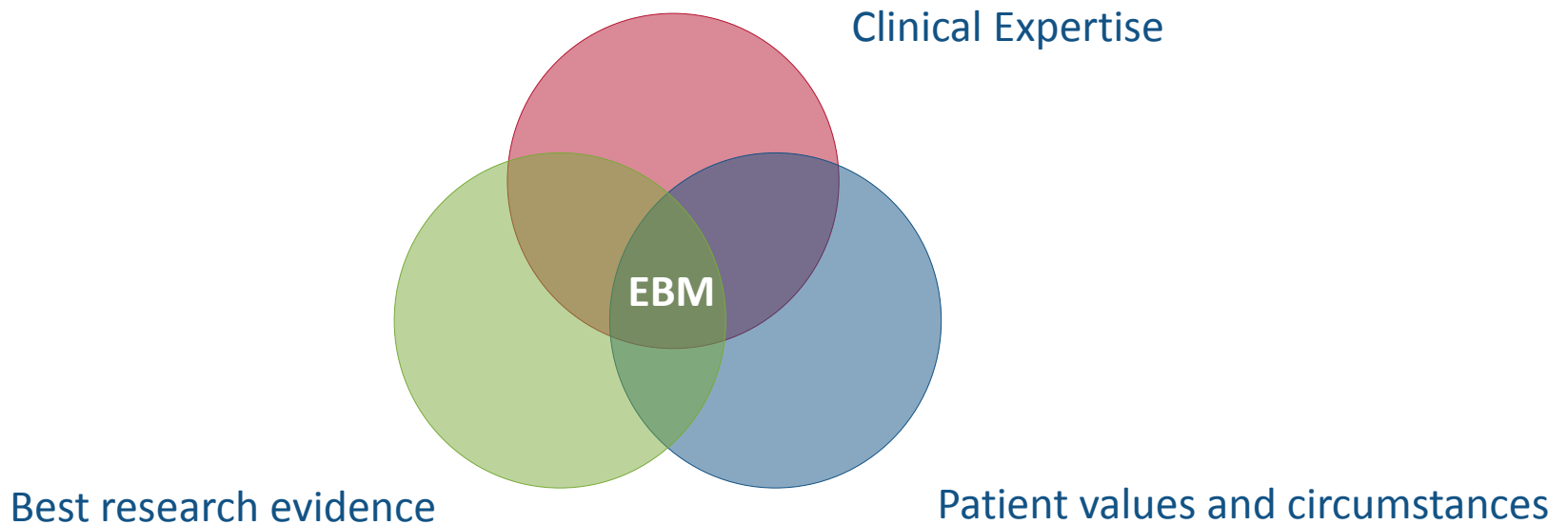


Transparantiefiches BCFI



EBM

Evidence Based Medicine



Evidence-based medicine (EBM) requires the integration of the best research evidence with our clinical expertise and our patient's unique values and circumstances

Inleiding

Keuze

- Nieuwe geneesmiddelen
- Nieuwe richtlijnen

Inhoud

Inclusie

- Diabetes mellitus type 2: hypoglycemiërende medicatie

Exclusie

- Andere interventies ter preventie van complicaties bij diabetes
- Preventie van diabetes
- Zwangerschap en diabetes

Doel

- De arts ondersteunen bij het kiezen van een geneesmiddel op maat van de patiënt

Belangrijke bronnen

- Transparantiefiche diabetes mellitus type 2

Inhoudstafel

Behandeling: meer dan HbA1c

Glycemische streefwaarden

Eindpunten

Evidentie

Medicamenteuze behandeling: stap 1

Medicamenteuze behandeling: volgende stappen

Veiligheid

Richtlijnen

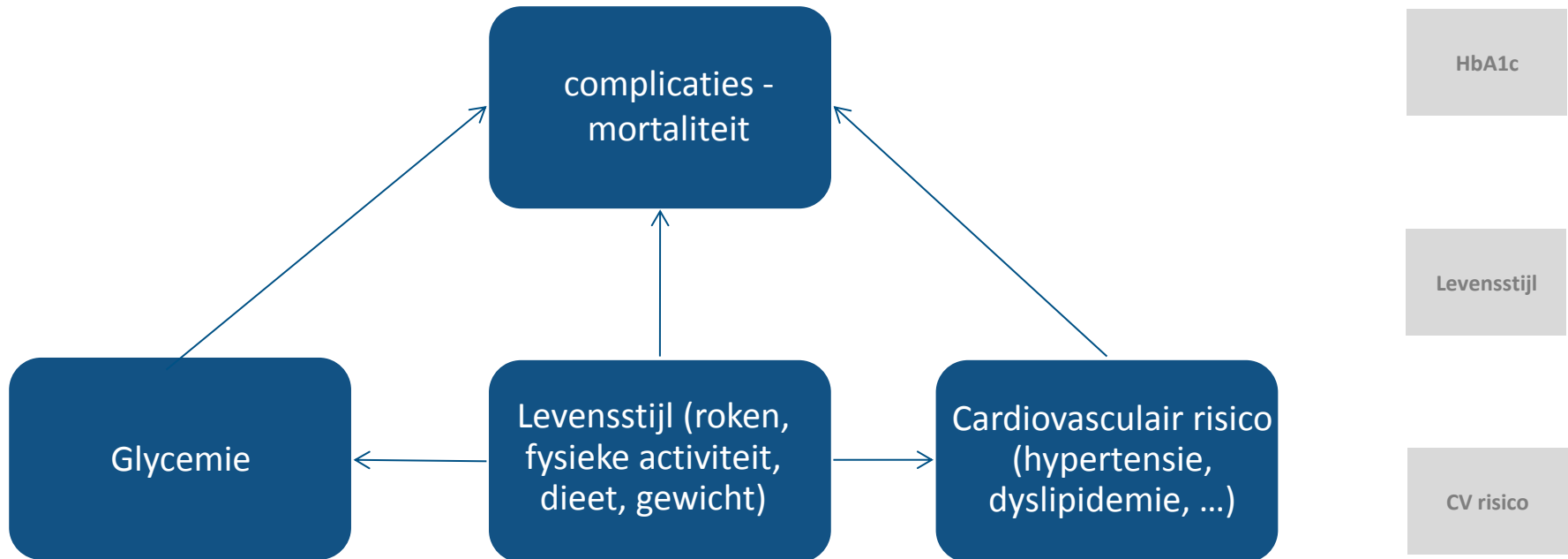
Conclusie

Bijlagen

Behandeling

Diabetes is meer dan HbA1c

Behandelingsdoel: preventie van mortaliteit, micro- en macrovasculaire complicaties



Glycemische streefwaarden – aanbevelingen 2012

Glycemische streefwaarde op maat van de patiënt

Betrek de patient in de keuze

Striktere targets	<7% HbA1c	Minder strikte targets
<ul style="list-style-type: none">Goede levensverwachtingRecent gediagnosticeerde diabetesGeen belangrijk cardiovasculair lijden	De meeste patiënten	<ul style="list-style-type: none">Beperkte levensverwachtingLange diabetesduurVoorgeschiedenis van hypoglycemieMicro- of macrovasculaire complicatiesMoeilijk te regelen glycemie

HbA1c

Individualiseer
streefwaarde

HbA1c
% ↔ mmol/mol

Eindpunten evidentie

Klinische beslissing: idealiter gebaseerd op harde eindpunten

Hard	Intermediair (surrogaat-)
<ul style="list-style-type: none">• Mortaliteit• Macrovasculaire complicaties (myocardinfarct, CVA, amputatie,...)• Microvasculaire complicaties (retinopathie, nefropathie,...)• Levenskwaliteit• ...	<ul style="list-style-type: none">• HbA1c• Nuchtere glycemie• LDL• Bloeddruk• Gewicht• ...
Klinisch relevant	Klinische relevantie onduidelijk

Hard vs
intermediair

Antidiabetica:

- Weinig studies met harde eindpunten
- Veel studies met intermediaire eindpunten (HbA1c)

Studies met
harde
eindpunten

Evidentie

Weinig gegevens op harde eindpunten

	Harde eindpunten (UKPDS, PROactive, SAVOR-TIMI en EXAMINE)			Intermediaire	
	Mortaliteit **	Morbi-mortaliteit		HbA1c	Gewicht *
		Macro	Micro		
Metformine (UKPDS 34)	↘	↘ (IM)*	NS*	↘	=
Sulfamiden (UKPDS 33)	NS	NS	↘	↘	↗
Insuline (UKPDS 33)	NS	NS	↘	↘	↗
Pioglitazon (PROactive)	NS		Geen gegevens	↘	↗
Repaglinide	Geen gegevens			↘	↗
Acarbose	Geen gegevens			↘	=
Gliptines (DPP-4-inhibitoren) (SAVOR-TIMI 53 en EXAMINE)	Geen gegevens	NS	Geen gegevens	↘	=
Incretinemimetica (GLP-1-analogen)	Geen gegevens			↘	↘
Gliflozines (SGLT2-inhibitoren)	Geen gegevens			↘	↘

- In monotherapie of in associatie, vs placebo, dieet of geen behandeling
- ↘, ↗ = statistisch significante gegevens; NS = niet statistisch significant
- Primaire eindpunten, behalve *
- ** : Totale mortaliteit bij UKPDS en PROactive en cardiovasculaire mortaliteit bij SAVOR-TIMI en EXAMINE

Studies met harde eindpunten

Merkmamen

Terugbetaling

DPP4-i

Goed nieuws?

GLP1-a

SGLT2-i

Medicamenteuze behandeling: stap 1

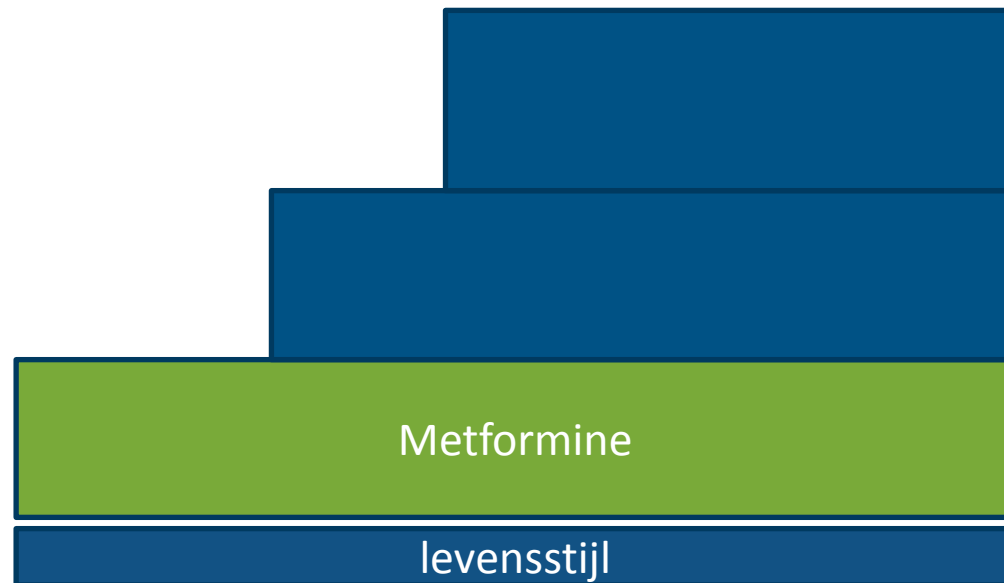
Eerste keuze: monotherapie met metformine

Evidentie: Werkzaamheid (bij patiënten met overgewicht)

- ↘ mortaliteit
- ↘ gecombineerd eindpunt micro-en macrovasculaire complicaties

UKPDS 34

Herevalueer glycemische streefwaarde



Als metformine onvoldoende is

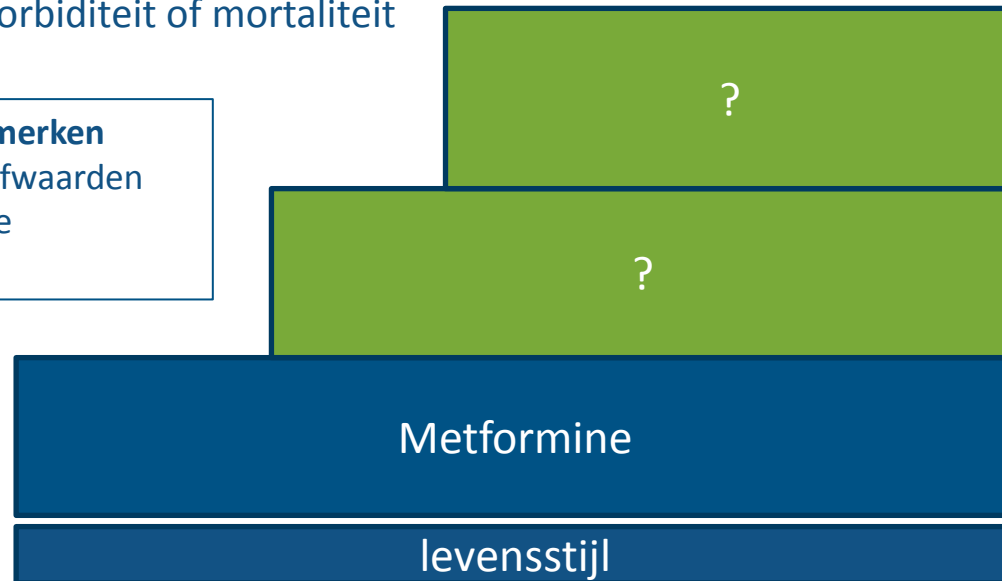
Onvoldoende evidentie

Evidentie

- Geen studies die de behandelingsstappen zelf evalueren
- Bitherapie vs monotherapie: extra HbA1c-daling ($\pm 1\%$) maar met groter risico op hypoglycemie
- Geen bewezen effect op morbiditeit of mortaliteit

Houd rekening met patiëntenkenmerken

- Herevalueer glycemische streefwaarden
- Risico-batenverhouding van de geneesmiddelen



Veiligheid: belangrijkste ongewenste effecten

Onvoldoende evidentie (harde eindpunten) : belang van veiligheid

	Belangrijkste ongewenste effecten
Metformine	<ul style="list-style-type: none">• Gastro-intestinale last• Melkzuuracidose (zeldzaam)
Sulfamiden	<ul style="list-style-type: none">• Hypoglycemie, vooral bij glibenclamide
Insuline	<ul style="list-style-type: none">• Hypoglycemie
Pioglitazon	<ul style="list-style-type: none">• Oedeem en hartfalen• Fracturen, blaaskanker
Repaglinide	<ul style="list-style-type: none">• Hypoglycemie
Acarbose	<ul style="list-style-type: none">• Gastro-intestinale last
Gliptines (DPP-4-inhibitoren)	<ul style="list-style-type: none">• Hypoglycemie bij + sulfamide of insuline• Gastro-intestinale last• Pancreatitis?• Hartfalen? (saxa-)• Cardiale geleidingsstoornissen (vilda-)
Incretinemimetica (GLP-1-analogen)	<ul style="list-style-type: none">• Hypoglycemie bij + sulfamide of insuline• Gastro-intestinale last• Pancreatitis?
Canagliflozine (SGLT2-inhibioren)	<ul style="list-style-type: none">• Hypoglycemie bij + sulfamide of insuline• Urogenitale infecties• Problemen door dehydratatie (hypotensie, syncope), verergering nierinsufficiëntie• Cardiovasculaire toxiciteit?

Ongewenste effecten & CI

Veiligheid : CI, voorzorgsmaatregelen, interacties

Onvoldoende evidentie (harde eindpunten) : belang van veiligheid

	Contra-indicaties (CI) en voorzorgsmaatregelen	Interacties
Metformine	<ul style="list-style-type: none"> • CI: GFR < 30 ml/min • Stop 24 u vóór/48u na chirurgie of joodhoudende contrastproducten 	
Sulfamiden	<ul style="list-style-type: none"> • CI: nierinsufficiëntie (bij langwerkende moleculen) of ernstige leverinsufficiëntie 	<ul style="list-style-type: none"> • Substraat van CYP2C9
Insuline	<ul style="list-style-type: none"> • CI: associatie met pioglitazon (↗ hartfalen) 	
Pioglitazon	<ul style="list-style-type: none"> • CI: leverinsufficiëntie of hartfalen, associatie met insuline (↗ hartfalen) 	<ul style="list-style-type: none"> • Substraat van CYP2C8
Repaglinide	<ul style="list-style-type: none"> • CI: ernstige leverinsufficiëntie 	<ul style="list-style-type: none"> • Majeur substraat van CYP2C8 en mineur van CYP3A4 (majeur bij inhibitie van CYP2C8)
Acarbose	<ul style="list-style-type: none"> • CI: GFR < 25ml/min, inflammatoire darmziekten 	<ul style="list-style-type: none"> • ↘ resorptie andere medicatie
Gliptines (DPP-4-inh.)	<ul style="list-style-type: none"> • CI: ernstige leverinsufficiëntie, GFR < 30ml/min • Alo-, saxa-, sita-, en vildagliptine : ↘ dosis als GFR < 60ml/min en controleer leverfunctie vóór en tijdens de behandeling 	<ul style="list-style-type: none"> • Lina-, saxa-, en sitagliptine : substraten van P-gp • Lina- en saxagliptine : substraten van CYP3A4
Incretine-mimetica (GLP-1-ana.)	<ul style="list-style-type: none"> • CI: GFR < 30 ml/min • Voorzichtig bij GFR < 60 ml/min 	<ul style="list-style-type: none"> • ↘ maaglediging (↘ resorptiesnelheid andere orale geneesmiddelen) • Exe-, lixisenatide : renale excretie: pas op met nefrotoxische geneesmiddelen
Gliflozinen (SGLT2-inh.)	<ul style="list-style-type: none"> • CI: GFR < 30 ml/min • Voorzichtig bij GFR < 60 ml/min 	<ul style="list-style-type: none"> • Verhoogd effect van diuretica en antihypertensiva • Substraat van UDP-glucuronosyltransferasen, substraat en inhibitor van P-gp

Richtlijnen

HAS 2013, NHG 2013, Domus Medica/SSMG
2015

ACP 2012, ADA/EASD 2012, ADA 2014,

Domus Medica
2015

Verandering levensstijl
Individualiseer glycemische streefwaarde
Metformine als eerste stap
Bitherapie als tweede stap

NHG 2013

Tweede stap:

- Voorkeur voor sulfamide (HAS en NHG)
- Sulfamide of glitazone of gliptine (Domus)

Tweede stap:

- Geen voorkeur voor bepaalde molecule (ACP, ADA, EASD)

HAS 2013

Derde stap: tritherapie:

- Voorkeur voor insuline (NHG)
- Geen voorkeur voor sulfamide, glitazone, gliptine, insuline of GLP-1-analoog (Domus)
- Afhankelijk van kloof tussen HbA1c en streefwaarde (HAS)

Derde stap:

- Geen derde stap (ACP)
- Tritherapie zonder voorkeur voor bepaalde molecule

ADA/EASD
2012
ADA 2014

NB : acarbose werd enkel in HAS vermeld (en in NHG maar niet als een echte keuze), glitazone niet vermeld in HAS, gliniden niet vermeld in ADA/EASD en Domus Medica 2015)

ACP 2012

Conclusie

Behandeling van diabetes: meer dan HbA1c

Welk geneesmiddel?

Belang van harde eindpunten

Eerste stap: metformine

Volgende stap: optimale associatie? Onvoldoende evidentie

Individualiseer:

Glycemische streefwaarde

Keuze van geneesmiddel: risico-baten

Bijlagen

Bijlagen– inhoudstafel

HbA1c	Metformine	Nieuwe moleculen	Terugbetaling
ACCORD studie	UKPDS 34	DPP4-i vs P werkzaamheid	Tijdslijn
ADVANCE studie	Eindpunten	DPP4-i vs P CV veiligheid	Richtlijnen
VADT studie	Hard vs intermediair	DPP-4-i vs P veiligheid	Domus medica 2015
UKPDS 33	Goed nieuws ?	GLP1-a vs P werkzaamheid	NHG 2013
Streefwaarden: individueel	Studies harde eindpunten	GLP1-a vs P veiligheid	HAS 2013
Conversie % ↔ mmol/mol		SGLT2-i vs P werkzaamheid/veiligheid	ADA/EASD 2012 ADA 2014
Levenstijl	Nuttige links		
Cardiovasculair risico	Overzicht merknamen	Ongewenste effecten / Contra-indicaties(3)	ACP 2012

HbA1c



- HbA1c geassocieerd met cardiovasculair risico (epidemiologie)
- UKPDS (+/- 1980)
 - Recent gediagnosticeerde diabetes
 - Vergelijking strikte controle (nuchtere glycemie <108 mg/dL) en “standaard-controle” (<270 mg/dL)
 - ↘ van een gecombineerd criterium van micro-en macrovasculaire complicaties, ongeacht welk geneesmiddel (metformine, sulfamide, insuline)
 - ↘ mortaliteit enkel bij metformine
- Alle hypoglycemiërende geneesmiddelen veroorzaken een verlaging van het HbA1c zonder persé een vermindering van micro-of macrovasculaire complicaties
- Nog striktere glycemische streefwaarde? ACCORD/ADVANCE/VADT (+/- 2008)
 - Bij lange diabetesduur (>8-10 j) en bij cardiovasculaire hoogrisicopatiënten
 - Streefwaarde <6-6,5% HbA1c
 - Mogelijk ↘ microvasculaire complicaties
 - Geen ↘ macrovasculaire complicaties
 - Mortaliteit: Geen verschil of ↗ (ACCORD)
 - ↗ ernstige hypoglycemie (x2), ↗ ernstige ongewenste effecten

ACCORD Studie

Gerstein 2008 (ACCORD study group)

Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result
RCT	-Mean Age 62.2y -Type 2 diabetes -High CV risk (35% Previous CV event) -Median HbA1c 8.1% -♀38%♂ 62% -USA-Canada	10251	Mean 3,4y (before discontinuation of the intensive regimen)	Intensive therapy (targeting HbA1c<6%) vs Standard therapy (targeting HbA1c from 7,0 to 7,9%)	Median level of HbA1C	6.4% vs 7.5% stable at 1y and throughout the FU period
					Composite non fatal MI, non fatal Stroke or death from CV cause (I)	HR=0.90 (95%CI 0.78 to 1.04) p=0.16
					Death from any cause(II)	HR=1.22 (95%CI 1.01 to 1.46)* p=0.04
					Microvascular disease, hypoglycemia, cognition, quality of life(II)	Not reported here
					Hypoglycemia (requiring any assistance)	16.2% vs 5.1% (p<0.001)
					Weight gain>10kg	27.8 % vs 14.1 % (p<0.001)
					Fluid retention	70.1 % vs 66.8 % (p<0.001)

* on january 2008, an independant data and safety monitoring committee concluded that the harm associated with the increased rate of death from any cause in the intensive therapy group, as compared with the rate in the standard therapy group outweighed any potential benefits and recommended that the intensive regime be discontinued for safety reasons.

ADVANCE Studie

Patel 2008 (ADVANCE collaborative group)

Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result
RCT	-Mean Age 66 y -Type 2 diabetes with a history of a major macrovascular or microvascular event or at least one other risk factor for vascular disease -Mean duration of diabetes 8y -Mean baseline HbA1c 7.5% -♀42%♂ 58% -from 20 countries in several continent including asia, europe, australia and north america	11140	Medium 5y of follow-up	intensive glucose control (targeting HbA1c ≤6.5% by mean of use of gliclazide (modified release) plus other drugs as required) vs Standard glucose control (according local guidelines)	mean HbA1C level at the end of the FU	6.5% vs 7.3%
					Major macro and microvascular events *+** (I)	HR=0.90 (95%CI 0.82 to 0.98) p=0.01
					Major macrovascular events* (I)	HR=0.94 (95%CI 0.84 to 1.06) p=0.32
					Major microvascular event** (I)	HR=0.86 (95%CI 0.77 to 0.97) p=0.01***
					Death from any causes (II)	HR=0.93 (95%CI 0.83 to 1.06) p=0.28
					Death from CV cause (I) ****	HR=0.86 (95%CI 0.74 to 1.04)
					Hospitalisation for any cause (II)	HR=1.07 (95%CI 1.01 to 1.13) p=0.03
					Severe hypoglycemia	HR=1.86 (95%CI 1.42 to 2.40; p<0.001)

- * Composite of non fatal MI, non fatal Stroke or death from CV cause.
- ** composite of new or worsening of nephropathy (i.e., development of macroalbuminuria, doubling of the creatinin level, need for renal-replacement therapy or death due to renal disease) or retinopathy (i.e., development of proliferative retinopathy, macular edema or diabetes related blindness or the use of retinal photocoagulation therapy).
- ***primarily because of a reduction in the incidence of nephropathy (HR 0.79 (95%CI 0.66 to 0.93); p=0.006) with no significant effect on retinopathy (p=0.50)
- **** this outcome is a part of the primary macrovascular outcome.

VADT Studie

Duckworth 2009 (VADT)

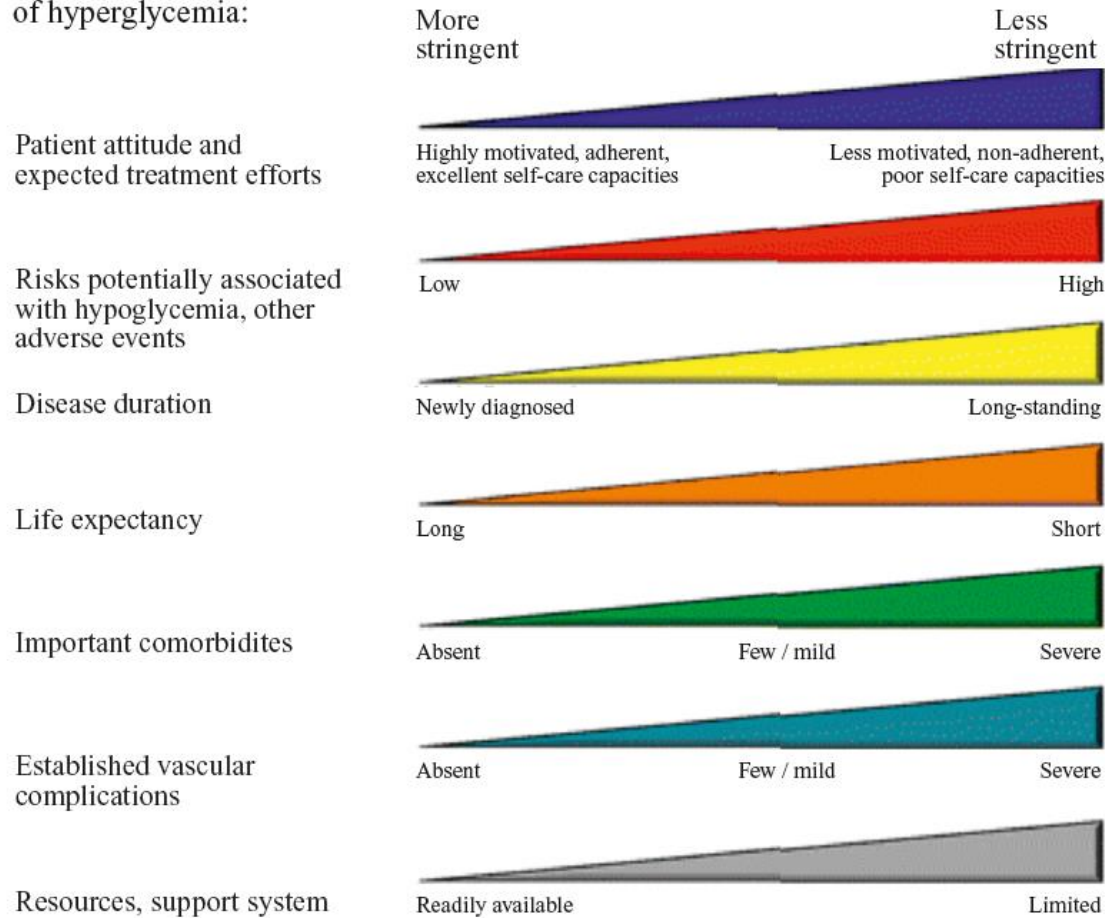
Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result	
RCT	-Mean Age 60.4y -Type 2 diabetes with suboptimal control (mean HbA1c 9.4%) and cardiovascular event for 40% -mean duration of diabetes 11.5 y -military veterans (♂) -USA	1791	Medium 5.6y of follow-up	intensive glucose control vs Standard glucose control (goal of an absolute reduction of 1,5% of HbA1c as compared with standard therapy)	mean HbA1C level at the end of the FU	6.9% vs 8.4%	
					Composite of CV events* (I)	HR=0.88 (95%CI 0.74 to 1.05) p=0.14	
					Microvascular complications** (II)	Any increase in albuminuria	9.1% vs 13.8% ; p=0.01
						Change from normal albuminuria level to micro or macroalbuminuria	10.0% vs 14.7%; p=0.03
					Change from normal albuminuria level to micro and to macroalbuminuria	9.1% vs 13.8%; p=0.04	
Death from any cause (II)	HR=1.07 (95%CI 0.81 to 1.42) p=0.62						
hypoglycemia	17.6% vs 24.1%; p<0.001						

- * Composite of non fatal MI, non fatal Stroke, death from CV cause, new or worsening congestive heart failure, surgical intervention for cardiac, cerebrovascular or peripheral vascular disease, inoperable coronary artery disease and amputation for ischemic gangrene.
- **retinopathy, nephropathy and neuropathy

Individualiseer de glycemische streefwaarde



Approach to management of hyperglycemia:



HbA1c: % naar mmol/mol



HbA1c (%)	HbA1c (mmol/mol)
4.0	20
5.0	31
6.0	42
6.5	48
7.0	53
7.5	58
8.0	64
8.5	69
9.0	75
9.5	80
10.0	86
10.5	91
11.0	97
11.5	102
12.0	108

- Rookstop
 - Dieet rijk in onverzadigde vetzuren, groenten en fruit
 - HbA1c ↘
 - Cardiovasculaire risicoscore ↘
 - Fysieke activiteit
 - Prospectieve studie: mortaliteit ↘ bij matige fysieke activiteit vs. geen fysieke activiteit
 - HbA1c ↘
- 1 MA van RCT's (N=11 n=402)
2 RCT (n=215, n=210)
1 RCT (n=121)
- 1 MA van RCT's (N=14 n=377)
1 MA (N=47, n=8538)
1 RCT (n=691)

Cardiovascular risico



- Lipiden (Statines)
 - ↘ risico bij diabetes +1 cardiovasculaire risicofactor (primaire preventie) 1 MA van RCT's (N=6, n=10838)
2 RCT's (n=2838, n=5963)
 - ↘ risico in secundaire preventie 1 MA van RCT's (N=8 n=33628)
1 RCT (n=2140)
 - Geen effect bij diabetici met laag cardiovasculair risico

- Bloeddruk
 - Onbehandeld: geassocieerd met
 - ↗ cardiovasculaire incidenten
 - ↗ microvasculaire complicaties
 - Behandeld: ↘diabetes-gerelateerde mortaliteit en ↘complicaties 3 MA's (5/2034, 6/2398 en 6/3230)
1 network MA (n>50000)

- Acetylsalicylzuur
 - Geen bewezen werkzaamheid in primaire preventie 1 MA (N=6, n=10117)
 - Bewezen werkzaam in secundaire preventie 3 RCT's (n=2539, n=533, n=1031)
1 SR (N=9, n=4961)
1 RCT (n=1276)

UKPDS-34

- Populatie: patiënten met overgewicht of obesitas met recent gediagnosticeerde diabetes type 2
- Doel: een strikte glycemische controle vergelijken met een minder strikte glycemische controle
- Interventie: metformine
- Controle: dieet
- Primaire eindpunten:
 - Totale mortaliteit ↘
 - Diabetes-gerelateerde mortaliteit ↘
 - Diabetes-gerelateerde events ↘
- Secundaire eindpunten:
 - Myocardinfarct (fataal of niet-fataal en plotse dood) ↘
 - CVA (fataal of niet-fataal) NS
 - Amputatie of overlijden door perifeer arterieel lijden NS
 - Microvasculaire complicaties NS

UKPDS 34 : gecombineerde primaire eindpunten

UKPDS 34 (1998) (UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes: UKPDS 34. Lancet 1998;352:854-65.)

Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result
RCT	Recently diagnosed type 2 diabetes Obese or overweight UK	753	10 y	Metformin vs diet	Any diabetes-related endpoint (I)	RR=0.68 (95%CI 0.53 to 0.97)
					Diabetes-related death (I)	RR=0.59 (95%CI 0.37 to 0.91)
					All-cause mortality (I)	RR=0.64 (95%CI 0.45 to 0.91)
	Obese and non obese insufficient glycemic control despite max dose SU	537	6.6 y	SU+metformin vs SU	Any diabetes-related endpoint (I)	RR=1.04 (95% CI 0.77 to 1.42)
					Diabetes-related death (I)	RR=1.96 (95% CI 1.02 to 3.75)*
					All-cause mortality (I)	RR =95%CI 1.02 to 2.52)*
Post hoc	Obese Comparison between the intensive groups	1293	10 y	Metformin intensive vs insulin or SU intensive	Any diabetes-related endpoint (I)	SS (p=0.034)
					Diabetes-related death (I)	NS
					All-cause mortality (I)	SS (p= 0.021)

- Any diabetes-related endpoint : sudden death, death from hyperglycaemia or hypoglycaemia, fatal or non-fatal myocardial infarction, angina, heart failure, stroke, renal failure, amputation [of at least one digit], vitreous haemorrhage, retinal photocoagulation, blindness in one eye, or cataract extraction
- diabetes-related death : death from myocardial infarction, stroke, peripheral vascular disease, renal disease, hyperglycaemia or hypoglycaemia, and sudden death)
- * : resultaat niet bevestigd door andere studies:
 - Herevaluatie gegevens UKPDS: geen verhoogd risico van associatie metformine + SU
 - Follow-up studie van UKPDS-34 (5 jaar na einde) : geen bevestiging verhoogd risico van associatie metformine + SU vs SU
 - Observationele studie(kwaliteit ++, gegevens gecorrigeerd voor alle significante variabelen) : geen associatie tussen soort behandeling van diabetes (waaronder de associatie SU+metformine) en hospitalisaties, cardiovasculaire mortaliteit, of totale mortaliteit

UKPDS 34 : gecombineerde secundaire eindpunten

UKPDS 34 (1998) (UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes: UKPDS 34. Lancet 1998;352:854-65.)

Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result
RCT Not blinded	Recently diagnosed type 2 diabetes Obese or overweighted UK	753	10y	Metformin vs diet	Myocardial infarction (II)	RR=0.61 (95%CI 0.41 to 0.89)
					Stroke (II)	NS
					Amputation (II)	NS
					Microvascular complications (II)	NS
	Obese and non obese insufficient glycemic control despite max dose SU	537	6.6y	SU+metformin vs SU	Myocardial infarction (II)	NS
					Stroke (II)	NS
					Amputation (II)	NS
					Microvascular complications (II)	NS
Post hoc	Obese Comparison between the intensive groups	1293	10y	Metformin intensive vs insulin or SU intensive	Myocardial infarction (II)	NS
					Stroke (II)	SS (p=0.032)
					Amputation (II)	NS
					Microvascular complications (II)	NS

- Intensive : treatment if fasting plasma glucose (FPG)>108mg/dl and conventional : treatment if FPG>270 mg/dl
- Myocardial infarction = fatal or non-fatal MI and sudden death
- Stroke = fatal and non-fatal stroke
- Amputation = amputation (of at least one digit) or death due to peripheral vascular disease (including death from gangrene)
- Microvascular complications = retinopathy requiring photocoagulation, vitreous haemorrhage, and fatal or non-fatal renal failure

UKPDS 33

UKPDS 33 (1998) (UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes: UKPDS 33. Lancet 1998;352:837-53.)

Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result
RCT Not blinded	Recently diagnosed type 2 diabetes Not obese Median age 54y UK	3867	10.3y	Intensive (SU or insulin) vs conventional treatment (diet)	Any diabetes-related endpoint *	RR=0.88 (95%CI 0.79 to 0.99)
					Diabetes-related death*	NS
					All-cause mortality	NS
				Glibenclamide vs diet	Myocardial infarction*	NS
					Stroke*	NS
					Amputation*	NS
					Microvascular complications*	RR=0.66 (95%CI 0.47 to 0.93)
				Insulin versus diet	Myocardial infarction*	NS
					Stroke*	NS
					Amputation*	NS
					Microvascular complications*	RR=0.70 (95%CI 0.52 to 0.93)
				Chlorpropamide vs diet	Myocardial infarction*	NS
					Stroke*	NS
					Amputation*	NS
					Microvascular complications*	NS

- Intensive : treat if Fasting Plasma Glucose (FPG)>108mg/dl and conventional : treat if FPG>270 mg/dl
- * Same aggregates as for UKPDS 34 (see previous slides)
- Any diabetes-related endpoint, diabetes-related death and all-cause mortality were aggregates endpoints used to assess the difference between conventional and intensive treatment and myocardial infarction, stroke, amputation and microvascular complications were aggregates endpoints used to investigate differences among treatments
- Retinal photocoagulation was the only of the 21 isolated clinical endpoints that showed a beneficial effect of intensive vs conventional treatment

UKPDS 33

UKPDS 33 (1998) (UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes: UKPDS 33. Lancet 1998;352:837-53.)

Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result
RCT Not blinded	Recently diagnosed type 2 diabetes Not obese Median age 54 y UK	3867	10.3 y	Glibenclamide vs diet	Any diabetes-related endpoint *	RR=0.82 (95%CI 0.69 to 0.97)
					Diabetes-related death**	NS
					All-cause mortality	NS
				Insulin vs diet	Any diabetes-related endpoint *	NS 0.87 (95%CI 0.75 to 1.01)
					Diabetes-related death**	NS
					All-cause mortality	NS
				Chlorpropamide vs diet	Any diabetes-related endpoint *	NS
					Diabetes-related death**	NS
					All-cause mortality	NS

- *Sudden death, death from hyperglycaemia or hypoglycaemia, fatal or non-fatal myocardial infarction, angina, heart failure, stroke, renal failure, amputation (of at least one digit), vitreous haemorrhage, retinopathy requiring photocoagulation, blindness in one eye, or cataract extraction.
- **death from myocardial infarction, stroke, peripheral vascular disease, renal disease, hyperglycaemia or hypoglycaemia, and sudden death
- None of those 21 isolated clinical endpoints showed a beneficial effect of none of the treatment tested

Intermediaire vs. harde eindpunten



HbA1c verlagen: geen bewezen effect op harde eindpunten...

	Harde eindpunten (UKPDS, PROactive, SAVOR-TIMI et EXAMINE)			Intermediaire	
	Mortaliteit **	Morbi-mortaliteit		HbA1c	Gewicht *
		Macro	Micro		
Metformine (UKPDS 34)	↘	↘ (IM)*	NS*	↘	=
Sulfamiden (UKPDS 33)	NS	NS	↘	↘	↗
Insuline (UKPDS 33)		NS	↘	↘	↗
Pioglitazon (PROactive)	NS		Geen gegevens	↘	↗
Repaglinide	Geen gegevens			↘	↗
Acarbose	Geen gegevens			↘	=
Gliptines (DPP-4-inhibitoren) (SAVOR-TIMI 53 et EXAMINE)	Geen gegevens	NS	Geen gegevens	↘	=
Incretinemimetica (GLP-1-analogen)	Geen gegevens			↘	↘
Gliflozines (SGLT2-inhibitoren)	Geen gegevens			↘	↘

• In monotherapie of in associatie, vs placebo, dieet of geen behandeling
 • ↘, ↗ = statistisch significante gegevens; NS = niet statistisch significant
 • Primaire eindpunten, behalve *
 • ** : Totale mortaliteit bij UKPDS en PROactive en cardiovasculaire mortaliteit bij SAVOR-TIMI en EXAMINE

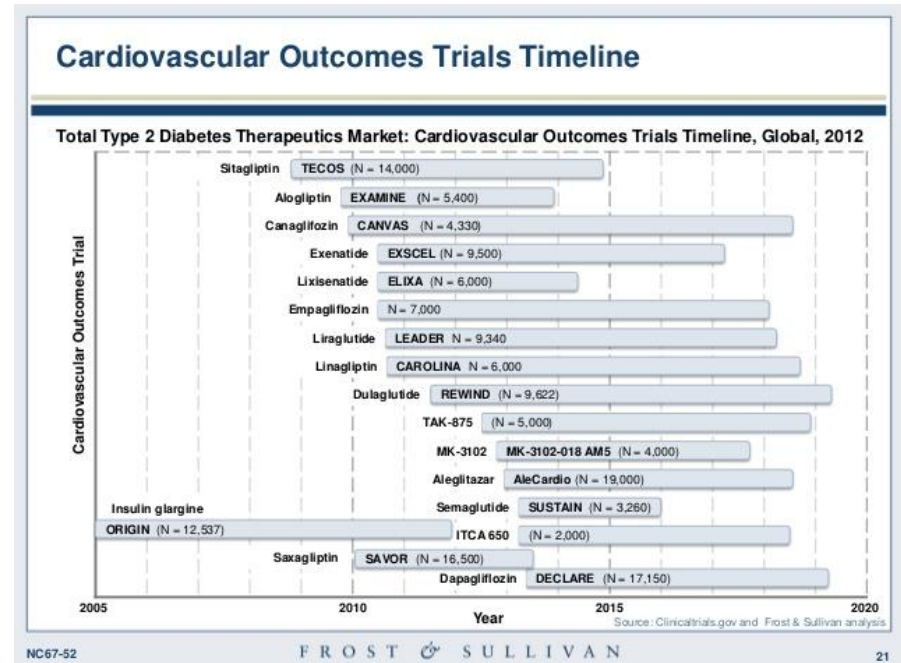
...en soms zelfs nadeel: bijvoorbeeld rosiglitazone (Avandia)

- Marktvergunning in 1999
- Vermindert HbA1c vs. placebo maar verhoogt het cardiovasculair risico
- EMA trekt marktvergunning terug in september 2010
- FDA eist cardiovasculair veiligheidsstudies voor alle nieuwe orale glucoseverlagende geneesmiddelen

Neutraal cardiovasculair risico: goed nieuws?

Het doel is om complicaties te verminderen!

- Recente cardiovasculaire veiligheidsstudies voor nieuwe geneesmiddelen:
 - SAVOR-TIMI trial (saxagliptine vs. placebo)
 - CV risico hoger noch lager
 - EXAMINE trial (alogliptine vs. placebo)
 - CV risico hoger noch lager
 - TECOS trial (sitagliptine vs. placebo)
 - Net gepubliceerd (juni 2015)
 - CV risico hoger noch lager



Harde eindpunten als primaire uitkomstmaat

Eindpunt

Evidentie

Study	Intervention	Control	Outcome
Boussageon (2012), MA of RCTs (N=13/n=13110)	Metformin	Diet or P or no treatment	Mortality, CV mortality
Selvin (2008), MA of RCTs (N=7/n=11986)	Metformin	Other oral or P	Mortality, CV mortality (↘) , macrovascular
UKPDS 34(1998), RCT (n=753)	Metformin	Diet	Mortality (↘), diabetes-related mortality (↘), diabetes-related endpoints (↘)
UKPDS 34 (1998) post-hoc (n=1293)	Metformin	Insulin or SU	Mortality, diabetes-related mortality, diabetes-related endpoints (↘)
UKPDS 34 (1998), RCT (n=537)	Metformin+SU	SU alone	Mortality (↗), diabetes-related mortality (↗), diabetes-related endpoints (↗)
Kooy (2009), RCT (n=390)	Metformin +insulin	Insulin alone	Composite micro/macro
Hemmingsen (2013), MA of RCTs	Metformin +insulin	Insulin alone	Mortality, CV mortality
UKPDS 33 (1998), RCT (n=3867)	SU or insulin	Lifestyle changes	Mortality, diabetes-related mortality, diabetes-related endpoints (↘)
UKPDS 33 (1998), RCT (n=615)	Glibenclamide (SU)	Lifestyle changes	MI, stroke, amputation, microvasculair complications (↘)
Hemmingsen (2013), MA of RCTs	SU	Placebo	Mortality, diabetes-related mortality
Bennett (2011), RCT	Glyburide	Repaglinide	Macrovascular
Bolen (2007), RCT	Repaglinide	Placebo	Macrovascular
PROactive study (2005), RCT	Pioglitazone	Placebo	Composite macrovascular + mortality
Lincoff (2007), MA of RCTs	Pioglitazone	P or other DM treatment	Composite macrovascular + mortality (↘)
Loke (2011), MA of obs st	Rosiglitazone	Pioglitazone	Macrovascular (↗)
Van de Laar (2005), RCT	Acarbose	Placebo	Mortality, macrovascular
UKPDS 33 (1998), RCT (n=911)	Insulin	Diet	MI, stroke, amputation, microvasculair complications (↘)
SAVOR-TIMI (2013), RCT	Saxagliptin	Placebo	Composite macrovascular+mortality
EXAMINE (2013), RCT non-inferiority trial	Alogliptin	Placebo	Composite macrovascular+mortality

Ongewenste effecten en contra-indicaties

OE

CI &
interacties

Molecule	Belangrijkste ongewenste effecten	CI	Interacties en voorzorgen
Metformine	GI, melkzuuracidose, vitB12 deficiëntie	Ernstige nierinsufficiëntie (GFR <30mL/min)	<p>Farmacodynamische interacties:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Afgesloten associaties: alcohol, joodhoudende contrastproducten (verhoogd risico op melkzuuracidose) - Voorzichtig met medicatie met een intrinsieke hyperglycemiserende activiteit (bv. glucocorticoiden) (langs systemische en lokale weg) en sympathicomimetica (controleer de glycemie vaker en pas de dosis aan) -Voorzichtig met lisdiuretica (verhoogd risico op melkzuuracidose) -Staken 24u voor tot 48 na chirurgische ingreep of radiologisch onderzoek met joodhoudende contrastproducten -Bij GFR tussen 30-60 mL/min: halveren dosis
Hypoglykemiserende sulfamiden	GI, huid-en mucosa-afwijkingen, kruisallergie antibacteriële sulfamide, fotosensibilisatie	-Nierinsufficiëntie (voor de langwerkende producten) -Ernstige leverinsufficiëntie -Allergie voor sulfamiden	<p>Farmacokinetische interacties (substraat Cytochroom 2C9) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - ↑risico hypoglycemie in associatie met inhibitoren van 2C9 bv. amiodarone, cotrimoxazole, fluconazole, fluoxetine, miconazole, metronidazol, sulfamethoxazole, voriconazole, zafirlukast, ... <p>NB : contra-indicatie voor associatie met miconazole</p> <ul style="list-style-type: none"> - ↓hypoglycemiserend effect met inductoren van 2C9 bv. carbamazepine, Sint-Janskruid, fenobarbital, fenytoïne, rifampicine, ... - Andere substraten van 2C9 (competitie) : anticoagulantia (acenocoumarol, fenprocoumon, warfarine : vergroting van anticoagulerend effect), meerdere NSAID (celecoxib, diclofenac, ibuprofen, naproxen, piroxicam), zekere antihypertensiva (torasemide, irbesartan, losartan), fluvastatine, fenytoïne, zafirlukast. <p>Farmacodynamische interacties:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Afgesloten associaties: alcohol (↑risico hyper- of hypoglycemie) -Betablokkers kunnen de symptomen van hypoglycemie maskeren
Insuline	Lipohypertrofie, Vorming van antilichamen, Allergische huidreacties	Gebruik samen met pioglitazone	<p>Farmacodynamische interacties: pas dosis insuline aan bij associatie met</p> <ul style="list-style-type: none"> - medicatie met een intrinsieke hyperglycemiserende activiteit (bv. glucocorticoiden, thyroïdhormonen, groeihormonen, beta-2-sympathicomimetica, thiaziden) - Hypoglycemiserende medicatie (bv. orale antidiabetic, salicylzuur, MAO-i, sommige ACE-i (captopril, enalapril), sartanen, niet-selectieve betablokkers en alcohol) -Blijf glycemie controleren

Ongewenste effecten en contra-indicaties



Molecule	Belangrijkste ongewenste effecten	CI	Interacties en voorzorgen
Glitazonen	Water-en zoutretentie: hartfalen, GI, vermoeidheid, hoofdpijn, duizeligheid, fracturen, anemie, macula-oedeem, blaaskanker, <i>leverfunctiestoornissen (zz)</i>	-Leverinsufficiëntie -Hartfalen -Gebruik samen met insuline	Farmacodynamische interacties: - Verhoging risico op hartfalen bij associatie met insuline - Verhoging risico op oedeem bij associatie met NSAID Farmacokinetische interacties: -substraat CYP2C8 (↑risico hypoglycemie in associatie met inhibitoren bv. co-trimoxazole, deferasirox, trimethoprim en ↓hypoglycemiërend effect met inductoren bv. dafrafenib, rifampicine) Voorzorgsmaatregel: regelmatige controle leverenzymen
Acarbose	GI	Inflammatoire darmziekten, intestinale obstructie	Een verminderde resorptie van andere geneesmiddelen kan niet uitgesloten worden. Bij hypoglycemie uitgelokt door een hypoglycemiërend middel geassocieerd aan acarbose, moet men er rekening mee houden dat oraal enkel glucose (bv. druivensuiker) de hypoglycemie kan corrigeren.
Gliniden	Hypoglycemie, GI, gewichtstoename <i>Zeldzaam: verhoging van leverenzymen</i>	Ernstige leverinsufficiëntie	Farmacokinetische interacties: -Majeur substraat CYP2C8 (↑risico hypoglycemie in association met inhibitoren bv. co-trimoxazole, deferasirox, trimethoprim en ↓hypoglycemiërend effect met inductoren bv. dafrafenib, rifampicine) -Mineur substraat CYP3A4 (wordt majeur als CYP2C8 geïnhibeerd is) Voorzorgsmaatregel: regelmatige controle leverenzymen

Ongewenste effecten en contra-indicaties



Product	Belangrijkste ongewenste effecten	CI	Voorzorgen en Interacties
Gliptines	GI, allergische reacties, pancreatitis zz?, lina: spier- en gewrichtsproblemen, hypertensie, <i>(alogliptine en vildagliptine: leverstoornissen en hepatitis zz)</i>	Ernstige lever- of nierinsufficiëntie (GFR < 30mL/min)	<p>Farmacokinetische interacties:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Linagliptine is een substraat van P-gP en inhibitor van CYP3A4 - Saxa- en sitagliptine zijn substraten van P-gp <p>Voorzorgen</p> <ul style="list-style-type: none"> -Leverfunctie controleren voor en tijdens behandeling -Alo-, saxa-, sita- en vildagliptine: dosis verminderen bij GFR <60 mL/min
Incretine mimetica	GI, reacties thv injectieplaats, pancreatitis?, antilichamen	Ernstige nierinsufficiëntie (GFR < 30mL/min)	<p>Vertraging van de maaglediging, met mogelijk wijzigen van de resorptiesnelheid van andere geneesmiddelen.</p> <p>Voorzichtig bij diabetische gastroparese</p> <p>Voorzichtig bij matige tot ernstige nierinsufficiëntie</p> <p>Een verlaging van de dosis hypoglykemiërende sulfamiden of basaal insuline moet overwogen worden om het risico van hypoglykemie te verminderen.</p>
Gliflozinen	Hypo in associatie met SU of insuline?, GI, urogenitale infecties, polyurie, dehydratatie, hypotensie, verergering van nierinsufficiëntie, cardiovasculaire toxiciteit?	Ernstige nierinsufficiëntie (GFR <30 mL/min)	<p>Verhoogd effect van diuretica.</p> <p>Canagliflozine is een substraat en inhibitor van P-gp met onder andere verhoging van de plasmaconcentraties van digoxine</p> <p>Gliflozinen zijn af te raden bij matige tot ernstige nierinsufficiëntie omwille van gebrek aan doeltreffendheid en verhoogd risico van ongewenste effecten.</p> <p>Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met risico van volumedepletie zoals patiënten onder diuretica, ouderen.</p>

Terugbetalingsmodaliteiten

Evidentie

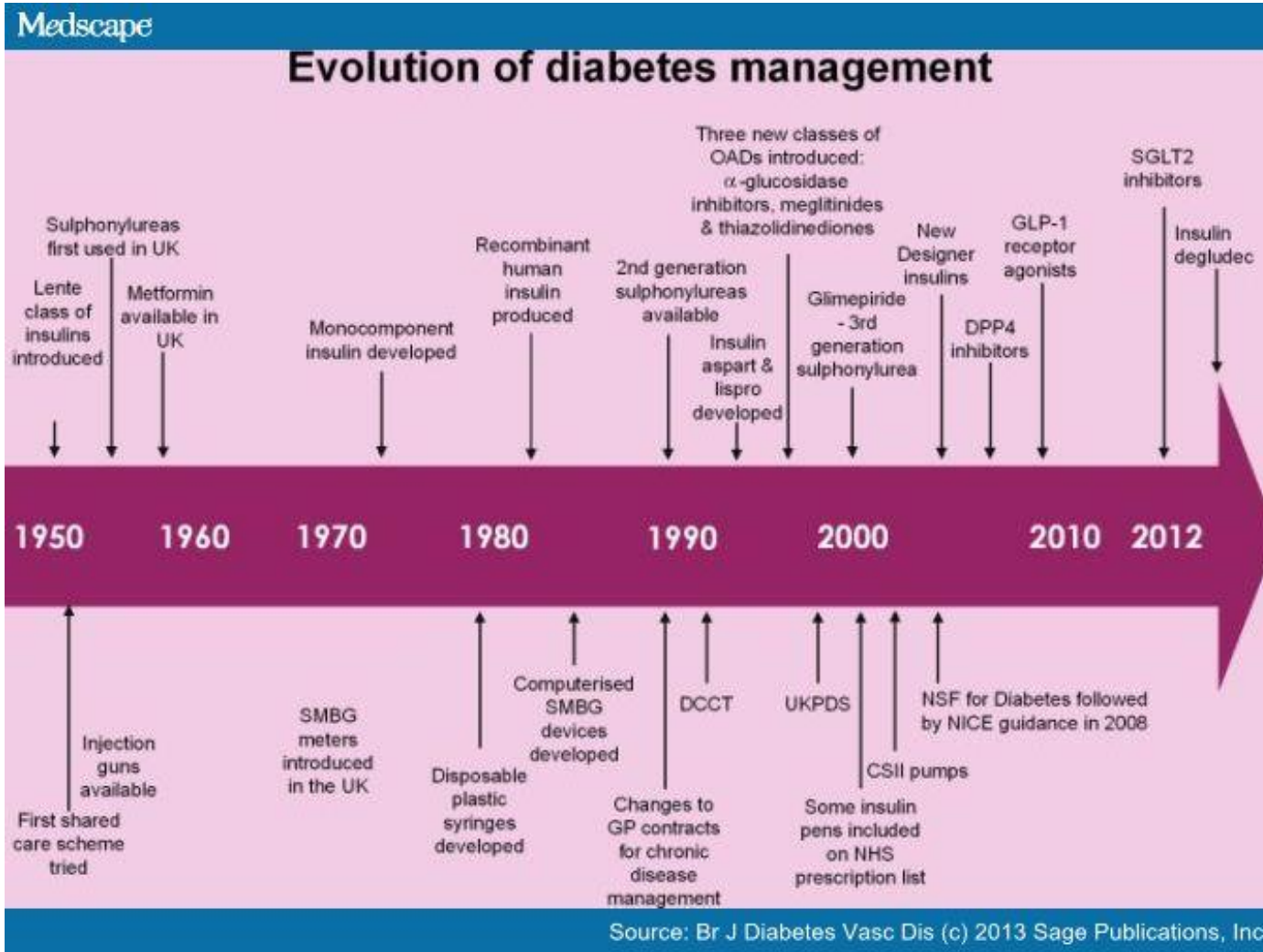
Product	Terugbetaling	Voorwaarde
Insuline (NPH)	A	
Metformine	A	
Hypoglykemiërende sulfamiden	A	
Acarbose	Niet terugbetaald	
Gliniden	A	
Glitazonen	Hoofdstuk IV: a priori	Bitherapie in associatie met metformine Bitherapie in associatie met SU bij CI voor metformine
Gliptines (DPP4-inhibitoren)	Hoofdstuk IV: a priori	Bitherapie in associatie met metformine Bitherapie in associatie met een SU of repaglinide bij CI voor metformine Tritherapie in associatie met metformine en SU of repaglinide Bi-of tritherapie in associatie met basaal insuline Monotherapie bij GFR <50 mL/min/1.73m ²
Incretinemimetica (GLP-1-analogen)	Hoofdstuk IV: a priori	
Albiglutide (Eperzan)		Tritherapie in associatie met metformine + SU Bitherapie in associatie met basaal insulin
Exenatide (Bydureon)		Tritherapie met metformine + hypoglycemiërend sulfamide
Exenatide (Byetta)		Tritherapie met metformine + hypoglycemiërend sulfamide
Liraglutide (Victoza)		Tritherapie met metformine + hypoglycemiërend sulfamide of metformine + thiazolidinedione
Lixisenatide (Lyxumia)		Tritherapie in associatie met metformine + SU Bitherapie in associatie met basaal insulin
Gliflozinen (SGLT2-inhibitoren)	Hoofdstuk IV: a priori	GFR >60 Bitherapie met metformine Bitherapie met een hypoglycemiërend sulfamide of repaglinide bij CI voor metformine Tritherapie met een combinatie van metformine en pioglitazone, of van metformine en een hypoglycemiërend sulfamide of repaglinide Tritherapie in associatie met een combinatie van een basaal insuline (insuline NPH of glargine) en ten minste één oraal antidiabeticum

Overzicht antidiabetica

Evidentie

Geneesmiddel		Merkmamen
Insuline	Insulines met intermediaire werkingsduur	Humuline NPH, Insulatard, Insuman Basal
	Langwerkende insuline-analogen	Lantus, Levemir
Metformine		Glucophage, Metformax, Mylan, Sandoz, Teva
Hypoglykemiërende sulfamiden	Glibenclamide	Daonil, Euglucon
	Gliclazide	Uni Diamicon, Mylan, Sandoz Uni Gliclazide EG
	Glimepiride	Amarylle, EG, Sandoz
	Glipizide	Glibenese, Minidiab
	Gliquidon	Glurenorm
Gliniden	Repaglinide	Novonorm, EG, Sandoz
Glitazonen	Pioglitazon	Actos
Gliptines (DPP-4-inhibitoren)	Alogliptine	Vipidia
	Linagliptine	Trajenta
	Saxagliptine	Onglyza
	Sitagliptine	Januvia
	Vildagliptine	Galvus
Incretinemimetica (GLP-1-analogen)	Albiglutide	Eperzan
	Exenatide	Bydureon (1x/w), Byetta
	Liraglutide	Victoza
	Lixisenatide	Lyxumia
Gliflozinen (SGLT2-inhibitoren)	Canagliflozine	Invokana

Tijdslijn



DPP-4-inhibitoren vs placebo: werkzaamheid

DPP-4-inhibitor vs placebo

Design	Population	n	Duration	Intervention vs placebo	HbA1c (treatment difference) (%)	Weight (treatment difference) (kg)
Amori 2007 MA of RCT's	Diabetes type 2 18-80 y	7/2404	12-30 w	Sitagliptin	-0.74 (95%CI -0.84 to -0.63)	+0.52
		9/1786	12-24 w	Vildagliptin	-0.73 (95%CI -0.94 to -0.52)	+0.42
Aschner 2006 RCT	Diabetes type 2 18-75 y Multinational	741	24 w	Sitagliptin 100 mg	-0.79 (95%CI-0.96 to -0.62)	-0.2 vs -1.1
				Sitagliptin 200 mg	-0.94 (95%CI-1.11 to -0.77)	-0.1 vs -1.1
Strain 2013 RCT	Diabetes type 2 >70 y Drug naive or metformin or SU	278	24 w	Vildagliptin 50 mg 1x or 2x/d	-0.6 (98.8%CI -0.81 to -0.33)	
Barnett 2013 RCT	Diabetes type 2 >70 y	241	24 w	Linagliptin 5 mg	-0.64 (95% CI -0.81 to -0.48)	
DeFronzo 2009	Diabetes type 2 metformin	743	24 w	Saxagliptin 2.5 mg	-0.59 (p<0.0001)	
				Saxagliptin 5 mg	-0.69 (p<0.0001)	
				Saxagliptin 10 mg	-0.58 (p<0.0001)	
Jadzinsky 2009	Diabetes type 2 Treatment naïve	1306	24 w	Saxagliptin 5 mg+ metformin (vs placebo + metformin)	-2.5 vs -2.0 (p<0.0001)	
				Saxagliptin 10 mg+ metformin (vs placebo + metformin)	-2.5 vs -2.0 (p<0.0001)	
Chacra 2009	Diabetes type 2 Sulfamides 18-77y	768	24 w	Saxagliptin 2.5 mg+ glyburide (vs placebo+ glyburide)	-0.54 vs +0.08 (p<0.0001)	
				Saxagliptin 5 mg+ glyburide (vs placebo+ glyburide)	-0.64 vs +0.08 (p<0.0001)	

- ↘ HbA1c (iets minder dan 1%) versus placebo
- Minder gewichtsverlies dan placebo

DPP-4-i vs placebo: cardiovasculaire veiligheid

SAVOR-TIMI 2013

Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result
RCT	Diabetes type 2 <i>with high CV risk</i>	16.492	2.1 y	Saxagliptin 5 or 2.5 mg vs placebo	Composite: cardiovascular mortality, myocardial infarction, non-fatal CVA (I)	NS
					Hospitalisation for heart failure (II)	3.5 vs 2.8% P=0.007

EXAMINE 2013

Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result
RCT Non-inferiority	Diabetes type 2 <i>Hospitalised for myocardial infarction or unstable angina 15-90 days before inclusion</i>	5380	Median 18 m up to 40 m	Alogliptin 25, 12.5 or 6.25 mg vs placebo	Composite: cardiovascular mortality, myocardial infarction, non-fatal CVA (I)	NS

- Geen verergering van cardiovasculair risico (mortaliteit, CVA, myocardinfarct)
- ↗ hartfalen (saxagliptine)

DPP-4-inhibitoren vs placebo: veiligheid

DPP-4-inhibitor vs placebo

Design	Population	n	Duration	Intervention vs placebo	Hypoglycemia	Other OE
Amori 2007 MA of RCT's	Diabetes type 2 18-80 y	7/2404	12-30 w	Sitagliptin		
		9/1786	12-24 w	Vildagliptin		
Aschner 2006 RCT	Diabetes type 2 18-75 y Multinational	741	24 w	Sitagliptin 100 mg		Gastro-intestinal AE
				Sitagliptin 200 mg		
Strain 2013 RCT	Diabetes type 2 >70 y Drug naive or metformin or SU	278	24 w	Vildagliptin 50 mg 1x or 2x/d	2.2% vs 0.7% Only in SU group	similar
Barnett 2013 RCT	Diabetes type 2 >70 y Metformin, SU, insulin	241	24 w	Linagliptin 5 mg	24.1% vs 16.5% More in combination with SU	similar
Defronzo 2009	Diabetes type 2 metformin	743	24 w	Saxagliptin 2.5 mg	infrequent	similar
				Saxagliptin 5 mg		
				Saxagliptin 10 mg		
Jadzinsky 2009	Diabetes type 2 Treatment naïve	1306	24 w	Saxagliptin 5 mg+ metformin (vs placebo + metformin)	infrequent	similar
				Saxagliptin 10 mg+ metformin (vs placebo + metformin)		
Chacra 2009	Diabetes type 2 Sulfamides 18-77y	768	24 w	Saxagliptin 2.5 mg+ glyburide (vs placebo+ glyburide)	NS	NS
				Saxagliptin 5 mg+ glyburide (vs placebo+ glyburide)		

GLP-1- analogen vs placebo: werkzaamheid

GLP-1-analogue vs placebo

Design	Co-medication	N/n	Duration	Intervention vs placebo	HbA1c (treatment difference) (%)	Weight (treatment difference) (kg)
Cochrane Shyangdan 2011 SR +/- MA of RCT's		3/1028		Liraglutide 1.2 mg	-1.15 (95%CI -1.33 to -0.96)	NS
		4/1410		Liraglutide 1.8 mg	-1.15 (95%CI -1.31 to -0.99)	-1.33
Marre 2009 LEAD-1 RCT	<i>Glimepiride 2-4 mg</i>	220	26 w	Liraglutide 1,2 mg	-1.3 (95%CI -1.5 to -1.1)	NS
				Liraglutide 1.8 mg	-1.4 (95%CI -1.6 to -1.1)	NS
Naunck 2009 LEAD-2 RCT	<i>Metformin 2dd 1g</i>	1087	26 w	Liraglutide 1.2 mg	-1.1 (95%CI -1.3 to -0.9)	-2.6 vs -1.5
				Liraglutide 1.8 mg	-1.1 (95%CI -1.3 to -0.9)	-2.8 vs -1.5
Zinman 2009 LEAD-4 RCT	<i>Metformin 2dd 1 g + rosiglitazone 2dd 4 mg</i>	533	26 w	Liraglutide 1.2 mg	-0.9 (95%CI -1.1 to -0.8)	
				Liraglutide 1.8 mg	-1.1 (95%CI -1.1 to -0.8)	
Russel-Jones 2009 LEAD-5 RCT	<i>Metformin 2dd 1g</i>	276	26 w	Liraglutide 1.8 mg	-1.09 (95%CI -0.90 to -1.28)	-1.39
DeFronzo 2005 RCT	<i>Maximum dose metformin</i>	336	30 w	Exenatide 10 µg 2 dd	-0.78 vs +0.08 (p<0.002)	-2.8
				Exenatide 5 µg 2 dd	-0.40 vs +0.08 (p<0.002)	-1.6
Buse 2004 RCT	<i>Maximum dose SU</i>	377	30 w	Exenatide 10 µg 2 dd	-0.86 vs +0.12 (p<0.001)	-1.6
				Exenatide 5 µg 2 dd	-0.46 vs +0.12 (p<0.001)	
Kendall 2005 RCT	<i>Maximum dose metformin + SU</i>	733	30 w	Exenatide 10 µg 2 dd	-0.8 vs +0.2 (p<0.0001)	-1.6
				Exenatide 5 µg 2 dd	-0.6 vs +0.2 (p<0.0001)	-0.9
Zinman 2007 RCT	<i>Maxium dose glitazone</i>	233	16 w	Exanetide 10 µg 2 dd	-0.98 (95%CI -1.21 to -0.74)	-1.51

- \searrow HbA1c (+/- 1%) en \searrow gewicht versus placebo
- Geen studies op harde eindpunten, de meeste studies zijn van korte duur.

GLP-1- analogen vs placebo: veiligheid

GLP-1-analogue vs placebo

Design	Co-medication	n	Duratio n	Intervention vs placebo	Hypoglycemia	Other OE
Cochrane Shyangdan 2011 SR +/- MA of RCT's		3/1028		Liraglutide 1.2 mg	NS	Withdrawals due to adverse events
		4/1410		Liraglutide 1.8 mg	RR= 1.66	
Marre 2009 LEAD-1 RCT	<i>Glimepiride 2-4 mg</i>	220	26 w	Liraglutide 1.2 mg	SS	Nausea
				Liraglutide 1.8 mg		
Naunck 2009 LEAD-2 RCT	<i>Metformin 2dd 1g</i>	1087	26 w	Liraglutide 1.2 mg		Gastrointestinal AE
				Liraglutide 1.8 mg		
Zinman 2009 LEAD-4 RCT	<i>Metformin 2dd 1 g + rosiglitazone 2dd 4 mg</i>	533	26 w	Liraglutide 1.2 mg	9.0 vs. 5.1%	Gastrointestinal AE
				Liraglutide 1.8 mg	7.9 vs. 5.1%	
Russel-Jones 2009 LEAD-5 RCT	<i>Metformin 2dd 1g</i>	276	26 w	Liraglutide 1.8 mg	27.4% vs 16.7%	Nausea
DeFronzo 2005 RCT	<i>Maximum dose metformin</i>	336	30 w	Exenatide 10 µg 2 dd		
				Exenatide 5 µg 2 dd		
Buse 2004 RCT	<i>Maximum dose SU</i>	377	30 w	Exenatide 10 µg 2 dd		
				Exenatide 5 µg 2 dd		
Kendall 2005 RCT	<i>Maximum dose metformin + SU</i>	733	30 w	Exenatide 10 µg 2 dd		Withdrawals
				Exenatide 5 µg 2 dd		
Zinman 2007 RCT	<i>Maxium dose glitazone</i>	233	16 w	Exanetide 10 µg 2 dd		

- ↗ hypoglycemie dan bij placebo, vooral indien + sulfamiden of glitazonen
- Meest frequente ongewenste effect: gastro-intestinale last

SGLT-2-i vs placebo: werkzaamheid en veiligheid

Vasilakou 2013

Design	Population	N/n	Duration	Intervention	Outcome	Result
SR +/- MA of RCT's	<i>Diabetes type 2 Adults</i>	45/11.232	12d to 2y 75%<26w 25%>48w	SGLT-2-a vs placebo	HbA1c (treatment difference) (%) (I)	-0.66 (95%CI -0.73 to -0.58)
					Weight (treatment difference) (kg) (II)	-1.74
					Hypoglycemia	RR = 1.28 (95%CI 0.99 to 1.65)
					Urinary tract infection	SS
					Genital tract infection	SS

- Most trials were rated as high risk of bias because of missing data and last-observation-carried-forward methods

- ↘ HbA1c (+/- 0,6 %) en ↘ gewicht versus placebo
- Geen studies op harde eindpunten
- De meeste studies zijn van korte duur

- ↗ (trend) hypoglycemie versus placebo
- Meest frequente ongewenste effecten zijn urineweg- en genitale infecties.

Nuttige links

- Patiënteninformatie: www.gezondheidenwetenschap.be

- Wat is diabetes
- Dieet
- Opvolging

<http://www.gezondheidenwetenschap.be/richtlijnen/diabetes-type-2-wat-na-de-diagnose>

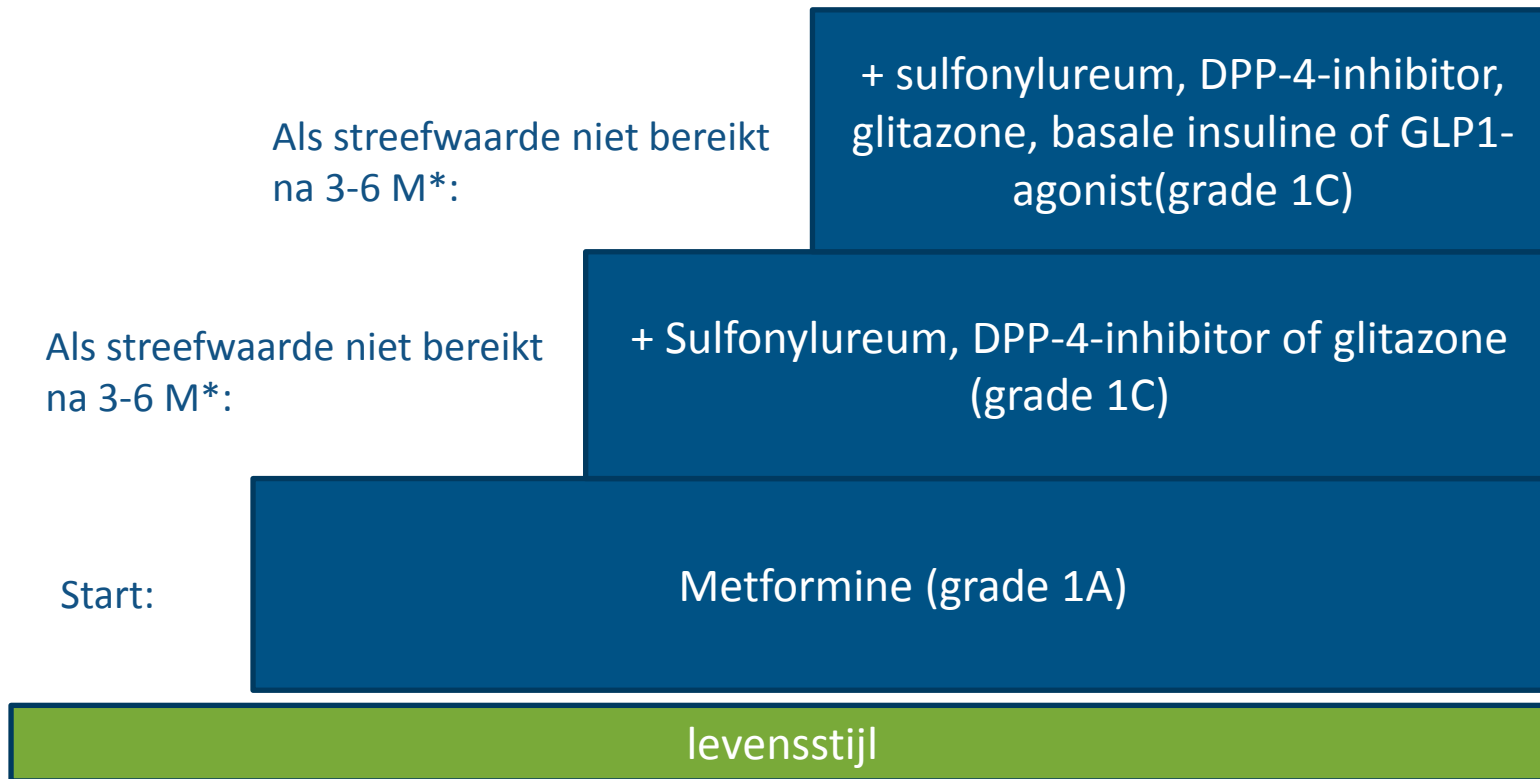
- www.zorgtraject.be

- Lijst erkende diëtisten, podologen, diabetes-educatoren

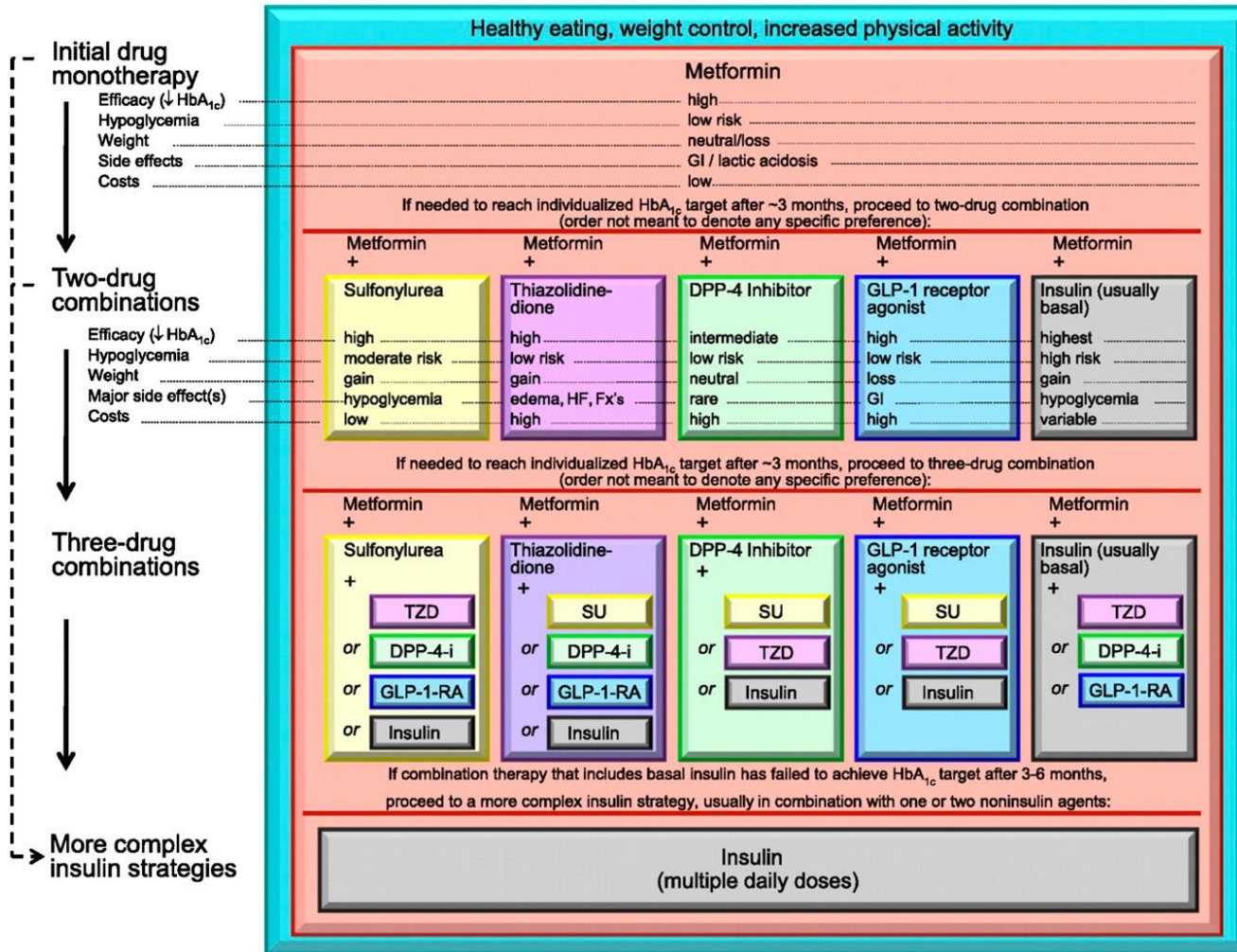
<http://www.zorgtraject.be/NL/Professioneel/Huisarts/Diabetes/Gezondheid.asp>

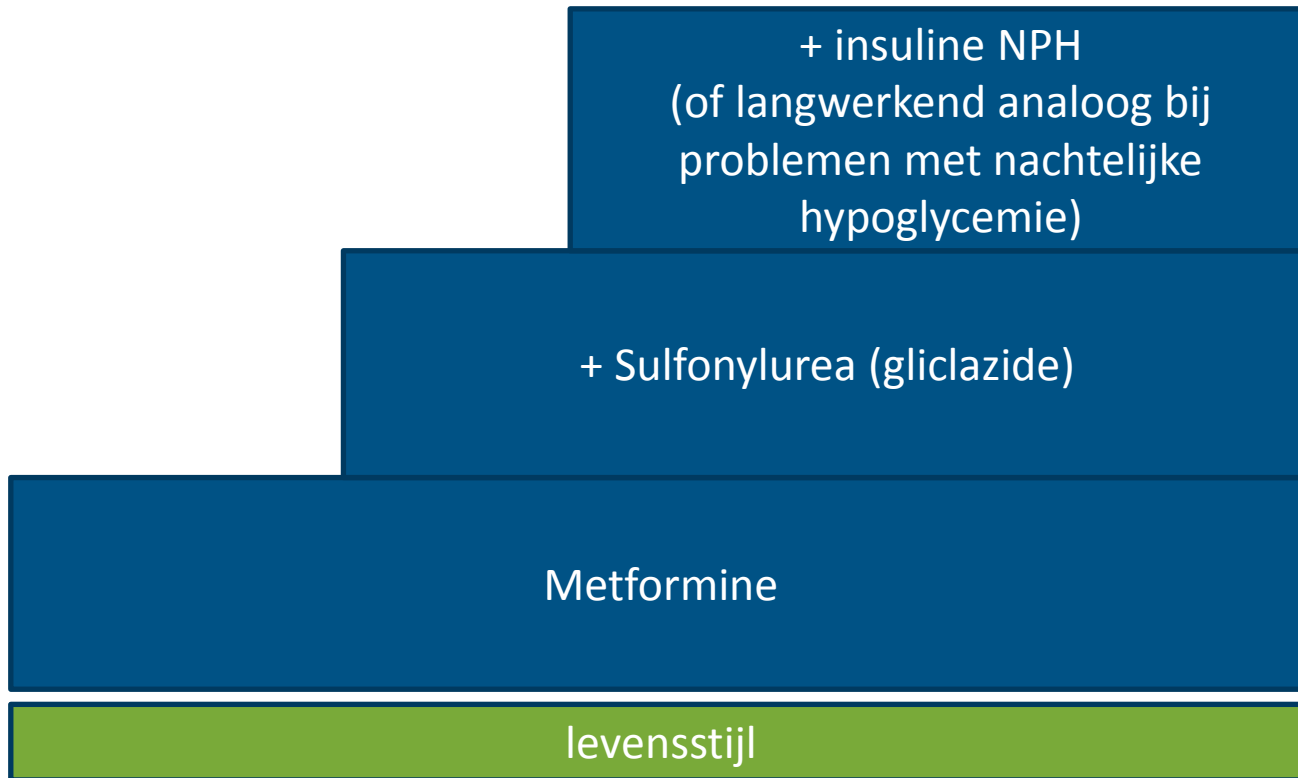
Domus Medica-richtlijn 2015

Richtlijn



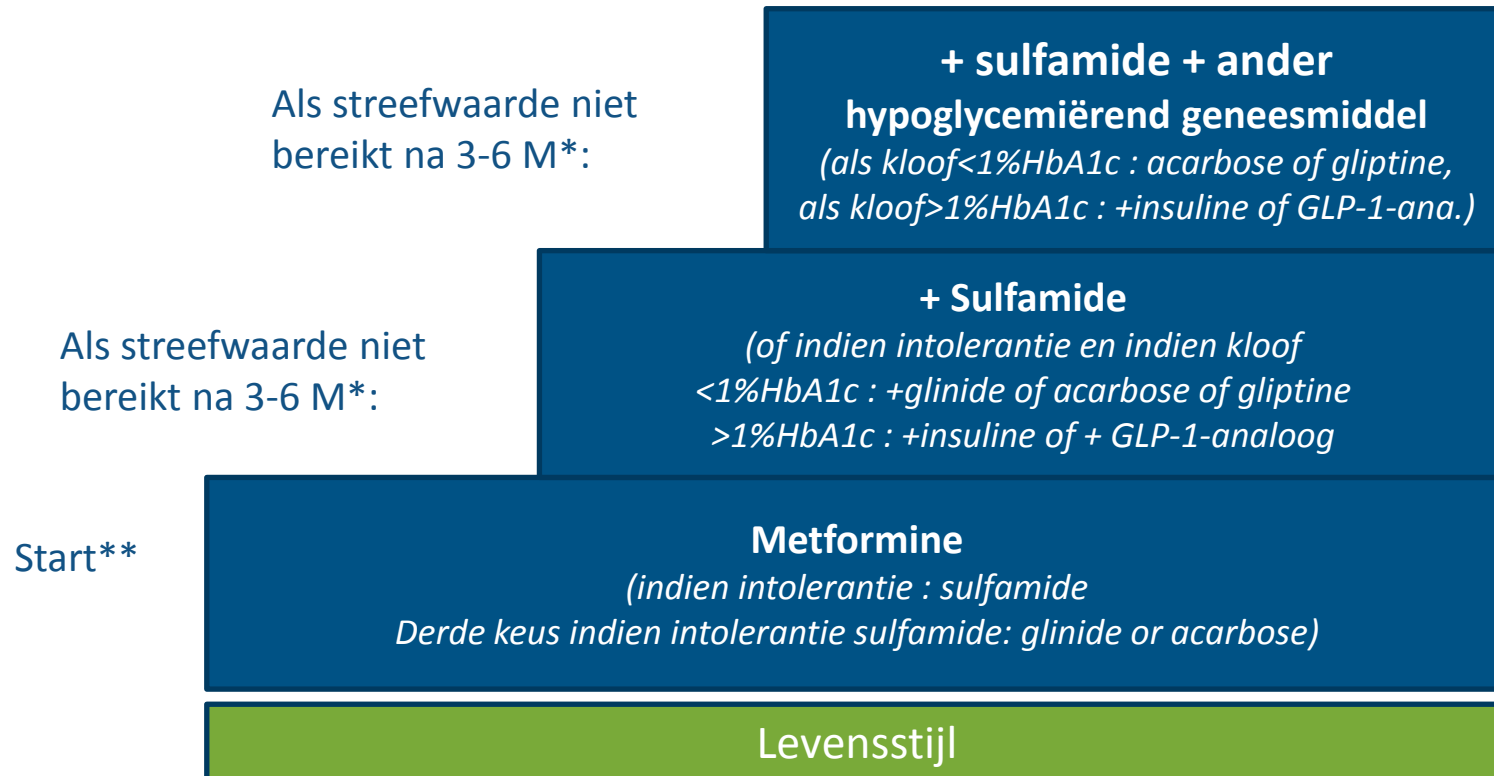
ADA/EASD 2012 en ADA 2014





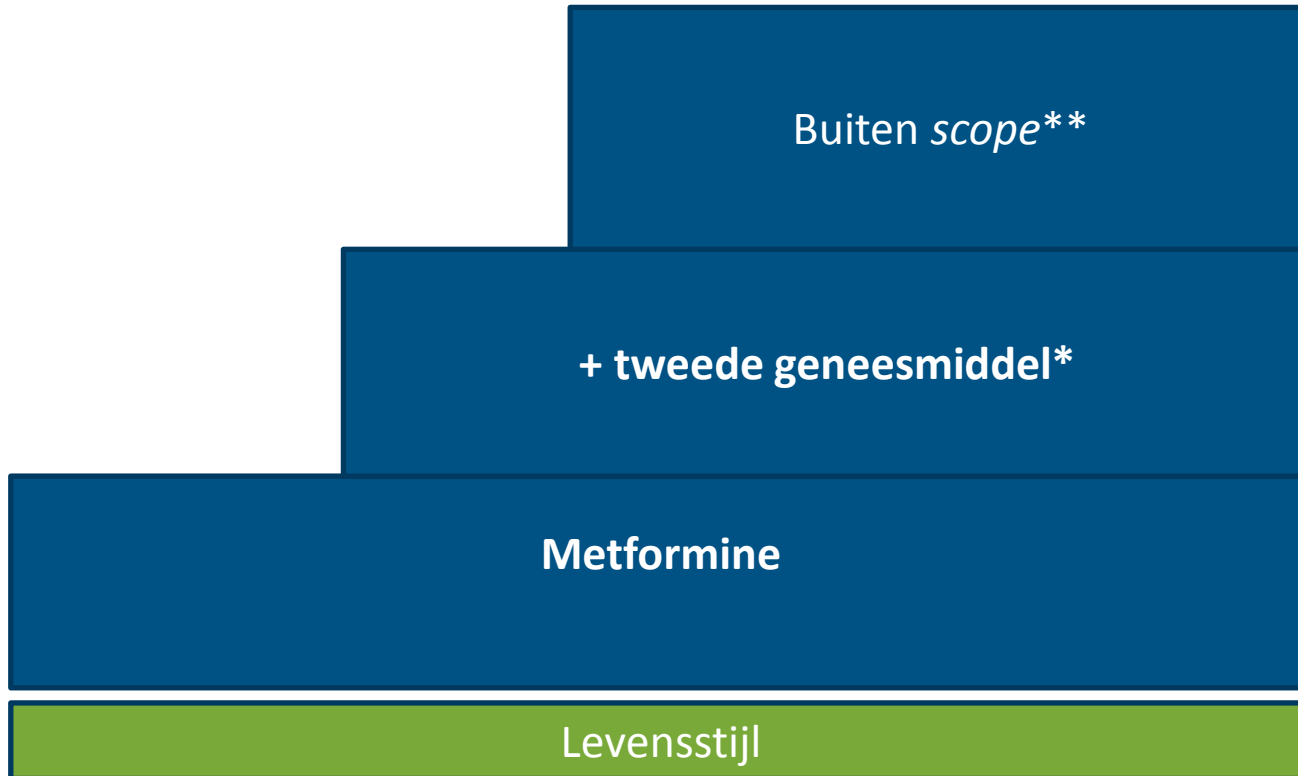
Niveau van evidentie=AE behalve voor metformine in monotherapie= B

Vet: Eerste keuze op basis van de meest werkzame strategie, de minst dure en/of deze met het meeste ervaring in gebruik. Schuingedrukt: indien intolerantie voor eerste keuze.



*Sneller bij klinische tekenen zoals hyperglycemie of intolerantie voor medicatie

** Monotherapie behalve bij symptomatische hyperglycemie of zeer slecht geregelde diabetes



* « No good evidence support one combination therapy over another, eventhough some evidence shows that the combination of metformin with another agent generally tends to have better efficacy than any other monotherapy or combination therapy »

** insulinotherapy and combination therapy with more than 2 medications were out of the scope of this guideline

Einde