

Richtlijnen i.v.m. medicamenteuze behandeling

Het doel van de behandeling is vooral preventie van langetermijnscomplicaties: vooral de macrovasculaire complicaties maar ook microvasculaire complicaties. Het is dus zeker en vast noodzakelijk niet enkel de hyperglykemie aan te pakken maar **ook de cardiovasculaire risicofactoren** (roken, sedentarisme, obesitas, hypertensie en lipidenstoornissen). Onderzoek heeft immers aangetoond dat een strikte glykemieregeling het aantal microvasculaire complicaties reduceert, maar dat de impact op macrovasculaire morbiditeit en mortaliteit beperkt is. Daardoor is een **multifactoriële aanpak** van groot belang steunend op drie pijlers: correctie van de hyperglykemie, correctie van cardiovasculaire risicofactoren en detectie en afremming van complicaties in een zo vroeg mogelijk stadium. Daarnaast is ook het behouden of het verbeteren van de levenskwaliteit van de diabetespatiënt een doel van de behandeling!

De Belgische richtlijn van Domus Medica geeft het volgende weer als aanbeveling:

1. Probeer door aanpassingen in de **levensstijl** (zie inleiding) een betere metabole controle te bekomen. In sommige gevallen, bij een sterke metabole ontregeling of wanneer men kan verwachten dat aanpassingen in de levensstijl alleen onvoldoende zullen zijn om het HbA1c-target te bereiken, kan metformine reeds bij diagnose gestart worden.
2. Indien **na 3 maand** het geïndividualiseerde streefdoel voor HbA1c niet gehaald werd, kan gestart worden met **metformine**. In vergelijking met andere antidiabetica heeft metformine een aantal voordelen: zo kan het (in monotherapie) geen hypoglykemie veroorzaken, het is geassocieerd met gewichtsverlies, goedkoop en er is een daling van alle diabetesgerelateerde complicaties aangetoond.
Een **ander peroraal antidiabeticum** kan enkel opgestart worden **bij totale intolerantie of contra-indicatie** (bv. GFR < 30 ml/min) **voor metformine**. Pioglitazon en acarbose worden, omwille van hun ongewenste effecten, slechts in beperkte gevallen aangeraden.
3. Indien de geïndividualiseerde HbA1c-doelstelling **na 3 maand** niet werd bereikt, wordt overgestapt op **een combinatie van 2 perorale** antidiabetica (sulfonylureum/glinide, DPP4-inhibitor, glitazone of SGLT2-inhibitor). Er is geen specifieke voorkeur, behandel volgens individueel profiel.
4. Een **derde peroraal antidiabeticum** (sulfonylureum/glinide, DPP4-inhibitor, glitazone of SGLT2-inhibitor), **een basaal insuline of een GLP-1-agonist** kan toegevoegd worden aan de behandeling als onder duotherapie de individuele streefwaarden niet bereikt werden na een periode van **drie maanden**.

Opmerkingen:

- ✓ Er moet rekening gehouden worden met het **profiel van de patiënt** bij de keuze van het antidiabeticum (comorbiditeit, terugbetalingcriteria, aanwezigheid van overgewicht/obesitas, contra-indicaties bv. ernstige nierinsufficiëntie → gliquidon, linagliptine of dosisaanpassing, bijwerkingen bv. hypoglykemierisico) bij de keuze voor een bepaalde klasse. Het hypoglykemisch vermogen van de verschillende antidiabetica is vergelijkbaar: men kan een daling verwachten van het HbA1c van ongeveer 1% (intermediair eindpunt). Er zijn weinig studies gebeurd op het effect van de antidiabetica op de harde eindpunten (bv. mortaliteit).

- ✓ Bepaalde combinaties worden niet gebruikt: GLP-1 agonisten combineren met DPP4-inhibitoren is zinloos en er is nog niet veel ervaring met de combinatie GLP-1 agonist/SLGT2inhibitor.

	Harde eindpunten (UKPDS, PROactive, SAVOR-TIMI en EXAMINE)			Intermediaire	
	Mortaliteit **	Morbi-mortaliteit		HbA1c	Gewicht *
		Macro	Micro		
Metformine (UKPDS 34)	↘	↘ (MI)*	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

Het effect op het gewicht kan een indicatie zijn voor de keuze voor een welbepaald antidiabeticum.

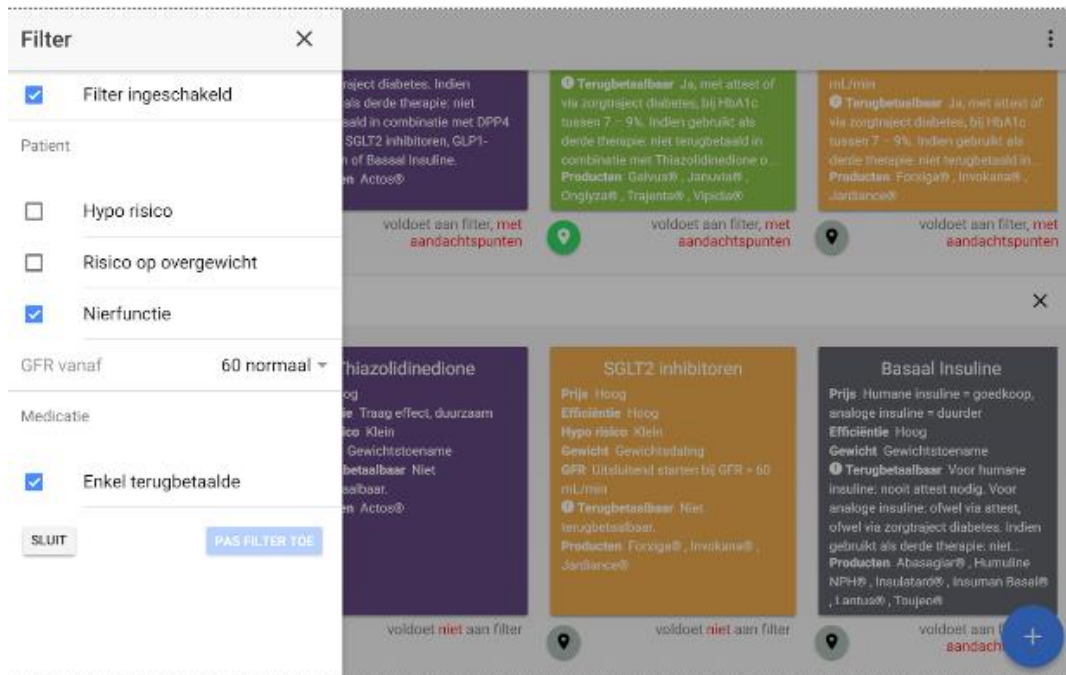
Groep	gewichtsverandering	95% BI	Bron
SGLT-2-remmers	-1,74 kg	-2,03 tot -1,45	Zhang
SGLT-2-remmers	-1,63 kg	-1,83 tot -1,43	Vasilakou
GLP-1-agonisten	-1,66 kg	-2,26 tot -1,09	Liu
acarbose	-1,01 kg	-1,88 tot -0,13	Liu
DPP-4-remmers	niet significant		Liu
SU-derivaten	+2,17 kg	+1,70 tot +2,65	Liu
thiazolidinedionen	+2,46 kg	+1,88 tot +3,06	Liu
metformine	-1,07 kg	-1,83 tot -0,30	Domecq

- ✓ Insulinetherapie kan onmiddellijk opgestart worden (zonder voorafgaande perorale antidiabetica) bij sterke ontregeling van de glykemie en/of aanwezigheid van hyperglykemiegerelateerde klachten.
- ✓ Bij het opstarten van insuline of een GLP-1 agonist kan metformine behouden blijven.
 - Wanneer *insuline* moet opgestart worden, moet gekozen worden voor een basaal insuline (NPH) voor het slapengaan. Titreer de dosis van insuline op basis van de nuchtere glykemie. Overweeg over te schakelen op langwerkende insuline-analogen (insuline glargine) bij het optreden van hypoglykemieën.
 - Een *GLP-1-agonist* moet overwogen worden bij patiënten met obesitas of bij patiënten bij wie hypoglykemie een bijzonder gevaar vormt.

- Twee systematische reviews met meta-analyse bevestigen dat de effectiviteit van basaal insuline en GLP-1-analogen vergelijkbaar is. Met GLP-1-analogen werd ten opzichte van basaal insuline gewichtsddaling vastgesteld. (bron: <http://www.minerva-ebm.be/NL/Analysis/20447>)

Insuline	GLP-1-agonisten
Voordelen	Voordelen
<ul style="list-style-type: none"> • Lang bekend • Voomamelijk effect op nuchtere glycemie • Meest efficiënt effect op daling HbA1c • Dosistitratie mogelijk • Studies op harde eindpunten: reductie microvasculaire complicaties • Extra glycemische effecten: <ul style="list-style-type: none"> - verlagen triglyceriden - verlagen inflammatoire parameters • Gebruik bij nierinsufficiëntie, leverfalen, cordecompensatie 	<ul style="list-style-type: none"> • Effect op postpandiale glycemie >nuchtere glycemie • Eenvoudige toediening: minder educatie, geen dosistitratie • Weinig hypo's • Extra effecten: <ul style="list-style-type: none"> - gewichtsreductie - bloeddrukddaling - beperkte noodzaak tot zelfcontrole
Nadelen	Nadelen
<ul style="list-style-type: none"> • Risico op hypoglycemie • Gewichtstoename • Soms moeizame educatie • Medewerking patiënt vereist 	<ul style="list-style-type: none"> • Geen data over effecten op lange termijn • Geen data over veiligheid op lange termijn • Geen data over uitkomsten op harde eindpunten/ diabetesgerelateerde complicaties • Kostprijs • Geen gebruik bij nierinsufficiëntie • Alleen bij nog aanwezige endogene bètacelactiviteit

- Recent is een app ontwikkeld door de dienst endocrinologie van het UZ Leuven: de 'T2D Helper'. Deze app begeleidt medische beroepen om een betere keuze te maken in de verschillende types geneesmiddelen voor patiënten met type 2 diabetes. De app gaat uit van de internationale aanbevelingen van de associaties EASD en ADA en past die toe op de individuele kenmerken van de patiënt zoals nierfunctiebeperking en problemen zoals een verhoogd risico op hypoglykemie en gewichtstoename. Ook de terugbetalingscriteria die in ons land gelden worden in rekening gebracht.



- ✓ Het weergeven van de richtlijn van Domus Medica mag zeker niet de indruk wekken dat dit de standaardrichtlijn is. De ADA-richtlijn van 2018 is zelfs op sommige vlakken vooruitstrevender. Maar aangezien de richtlijn van Domus Medica de terugbetaling door het RIZIV volgt, zal die het best overeenkomen met de praktische casussen die zich in de apotheek kunnen voordoen. Opvallend verschil is dat bij duotherapie de opsplitsing wordt gemaakt tussen de al dan niet aanwezigheid van een atherosclerotische cardiovasculaire aandoening.
 - JA:** toevoegen van molecule met evidentie voor verminderen van CV risico (empagliflozine, liraglutide of eventueel canagliflozine)
 - NEEN:** hier, in tegenstelling tot de Domus Medica richtlijnen, ook keuze uit insuline en GLP-1 receptoragonisten.

Antihyperglycemic Therapy in Adults with Type 2 Diabetes

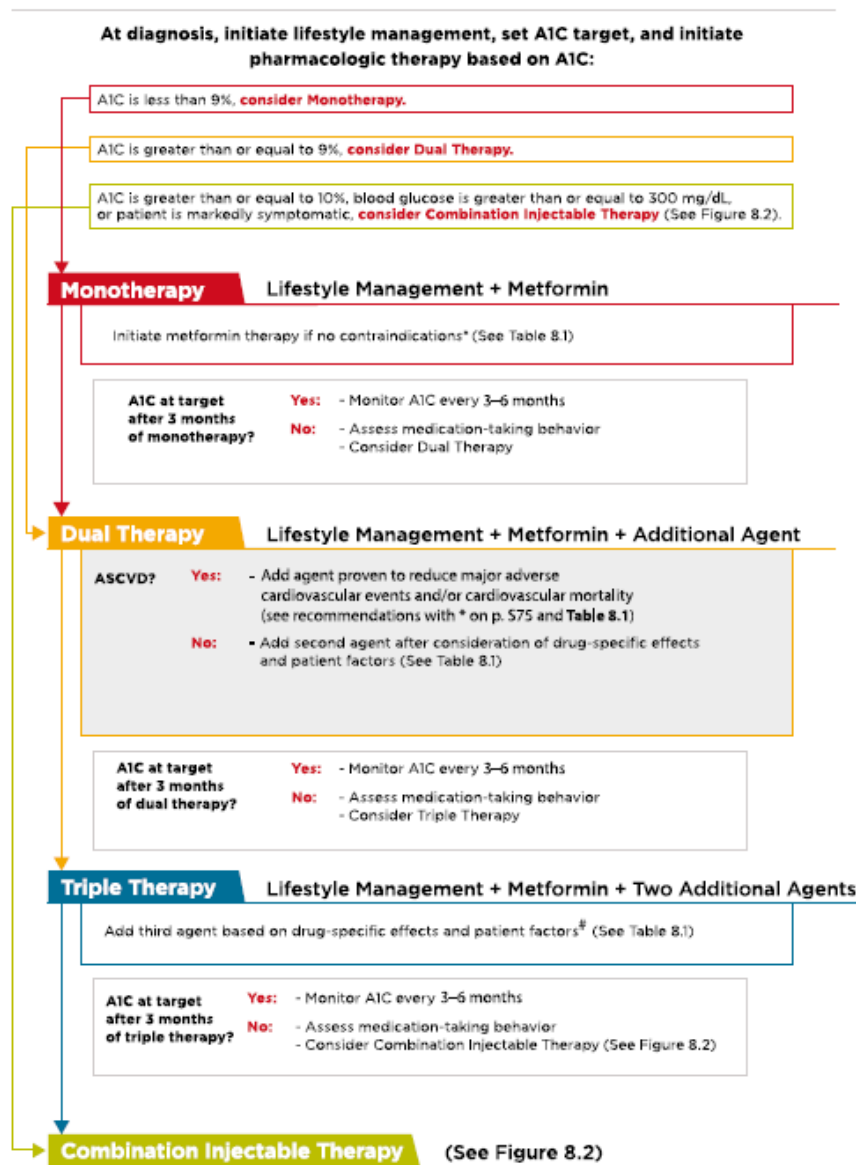


Figure 8.1—Antihyperglycemic therapy in type 2 diabetes: general recommendations. *If patient does not tolerate or has contraindications to metformin, consider agents from another class in Table 8.1. †GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors should not be prescribed in combination. ‡If a patient with ASCVD is not yet on an agent with evidence of cardiovascular risk reduction, consider adding.

- ✓ In oktober 2018 hebben ook de twee grootste diabetesorganisaties ter wereld, de American Diabetes Association en de European Association for the Study of Diabetes samen een consensus rapport opgesteld voor de behandeling van diabetes type 2. Een mooi overzicht vindt u [hier](#). Wat in dit rapport vooral opvalt, is de voorkeur van GLP-1 agonisten boven insuline wanneer een injecteerbare therapie nodig is.
- ✓ Uit een systematische review met netwerkmeta-analyse van goede methodologische kwaliteit die 3 orale antidiabetica met elkaar vergelijkt, concludeerde men dat SGLT-2-inhibitoren (gliflozines) en GLP-1-analogen (incretinemimetica) geassocieerd zijn met een lagere mortaliteit vergeleken met DPP-4-inhibitoren (gliptines) of placebo of geen behandeling. (<http://www.minerva-ebm.be/NL/Analysis/20452>)