

Afgiftekantoor:
8500 Kortrijk 1, 2e Afd.

Bijlage aan de "Folia Pharmacotherapeutica"
Volume 31 - Nummer 7 - Juli 2004

**CONSENSUS
VERGADERING**

13 november 2003

**Het doelmatig gebruik van
de orale antidiabetica**

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

Promotor

De Heer R. DEMOTTE, Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid

en

Het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen

Voorzitter: M. VERMEYLEN

Vice-voorzitter: G. VERPOOTEN

Secretaris: H. BEYERS

Leden: P. BAEYENS, M. BAUVAL, M. BOUTSEN, D. BROECKX, P. CHEVALIER, M.-H. CORNELY, J. CREPLET, C. de GALOCSY, J. DE HOON, M. DETIEGE, A. DUFOUR, Ph. EHLINGER, B. GEORGES, J. GERARD, H. HAERENS, F. JACOBS, P. LACOR, A. LECROART, J.-M. MELIS, H. PROESMANS, G. PUTZEYS, J.-Y. REGINSTER, G. SCHRAEPEN, W. SCHROOYEN, N. SCHUHMANN, C. SMETS, F. SUMKAY, L. VAN BORTEL, C. VAN DEN BREMT, O. VAN DE VLOED, P. VAN DURME, P. VAN HOORDE, R. VANSTECHELMAN, J. VOISEY, I. WIDERA.

Organisatiecomité

Voorzitter: G. VERPOOTEN

Secretaris: H. BEYERS (RIZIV)

Deskundigen: C. MATHIEU, F. NOBELS

Leden: P. CHEVALIER, E. COUTURIER, D. DESIR, C. GILLET, F. SUMKAY, C. VAN DEN BREMT

RIZIV: M. DE FALLEUR, A. DE SWAEF, A. MENSAERT

Bibliografiegroep

Projekt Farmaka - Gent

Centre Universitaire de Médecine Générale – Université Catholique de Louvain - Bruxelles

Praktische voorbereiding

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

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

Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering
Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen

CONSENSUSVERGADERING

Het doelmatig gebruik van de orale antidiabetica

JURYRAPPORT

Brussel, 13 november 2003

1. INLEIDING

Op donderdag 13 november 2003 werd door het Belgisch Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering (RIZIV) een consensusvergadering over het gebruik van geneesmiddelen georganiseerd. Het onderwerp was "Het doelmatig gebruik van de orale antidiabetica". Het Comité voor de Evaluatie van de Medische praktijk inzake Geneesmiddelen (CEG) heeft dit onderwerp gekozen omwille van de toename van de incidentie en de daarmee samenhangende kost en omwille van het in de handel komen van twee nieuwe geneesmiddelenklassen waarvan de plaats in de behandeling bepaald moet worden.

Diabetes is een aandoening gekenmerkt door een verhoogde bloedsuikerspiegel. Indien twee bloedafnames bij een nuchtere patiënt en op veneus plasma een glucosewaarde geven van >126mg/dL (7 mmol/L) of niet nuchter na een maaltijd van >200mg/dL (11,1 mmol/L), dan kan men de diagnose diabetes mellitus stellen. Bij een nuchtere glykemie tussen 110 en 126mg/dL (6,1 en 7 mmol/L) spreekt men van een gestoorde nuchtere glykemie en bij waarden tussen 140 en 200 mg/dL (7,78 en 11,1 mmol/L) 2 uur na glucosebelasting van gestoorde glucose tolerantie. Deze personen hebben een verhoogd risico tot het ontwikkelen van diabetes en hebben tevens een verhoogd cardiovasculair risico.

Type 2 diabetes wordt gekenmerkt door enerzijds een onvoldoende insulinesecretie en anderzijds een resistentie voor insuline in lever-, spier- en vetweefsel. Overgewicht, geringe lichamelijke activiteit en inname van bepaalde geneesmiddelen spelen een rol in de pathogenese.

Het optreden van de ziekte neemt toe met de leeftijd. Het is eveneens een ziekte waarvan de ernst in de loop van de aandoening toeneemt door een progressieve vermindering van de β -celfunctie. Hieruit volgt dat de behandeling van diabetes

type 2 niet statisch kan worden opgevat maar met de aandoening dient mee te evolueren.

De insulineresistentie van type 2 diabetes is vaak geassocieerd met hypertensie, dyslipidemie, hyperuricemie en hypercoagulabiliteit. Uit verschillende epidemiologische studies blijkt dat dit insulineresistentie-syndroom gepaard gaat met een sterk verhoogde cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit. De aanwezigheid van abdominale obesitas, hypertensie, hypertriglyceridemie en gestoorde glucosetolerantie - allen geassocieerd aan insulineresistentie - wordt 'metabool syndroom' genoemd. 85 – 90 % van de patiënten met diabetes type 2 hebben dit fenotype.

Kort samengevat kan men stellen dat diabetes type 2 een ernstige bedreiging voor de wereldgezondheid vormt, niet alleen door het voorkomen van diabetes op zich maar eveneens door de gerelateerde aandoeningen en de chronische complicaties. Het is één van de belangrijkste oorzaken van hart- en vaatlijden, blindheid, nierinsufficiëntie en beenamputaties.

Het behoort tot de opdracht van het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen om dergelijke consensusvergaderingen tweemaal per jaar te organiseren. De 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. Deze consensusvergadering is de tiende van een reeks.

Het RIZIV organiseert deze consensusvergaderingen volgens een bepaalde methodologie. Een multidisciplinaire jury stelt de richtlijnen op als antwoord op gestelde vragen. Hierbij baseert de jury zich enerzijds op een uitgebreid literatuuroverzicht gemaakt door de onafhankelijke bibliografiegroep. Alle relevante systematische reviews en meta-analyses werden getoetst op methodologische kwaliteit in twee stappen. Minimale criteria, zoals systematische zoekstrategie, vermelding van bronnen en gebruik van gerandomiseerde studies, fungeerden als filter. De weerhouden studies werden gescoord op methodologische kwaliteit op basis van bestaande criteria.

Anderzijds was er een openbare voorstelling van rapporten van deskundigen, die de beschikbare kennis samenvatte, gevolgd door een democratisch debat waarin elke deelnemer (jury en publiek) de gelegenheid had zijn standpunt samen te vatten.

De consensustekst behandelt de volgende aspecten:

- Epidemiologie van type 2 diabetes in België; impact op de gezondheidszorg.
- Pathogenese, preventie en behandeling van type 2 diabetes: wat is de rol van niet-farmacologische preventie en behandeling van type 2 diabetes?
- Doelmatig gebruik van de 5 klassen van orale antidiabetica.
- Zijn er interventies die de therapietrouw verbeteren?
- Gebruik van insuline bij de behandeling van type 2 diabetes.

De hiernavolgende tekst is de weergave van de besluiten van een multidisciplinaire onafhankelijke jury (**korte tekst**). Deze tekst geeft dus niet noodzakelijk het standpunt weer van de inrichter van de consensusconferentie, in casu het RIZIV of het Ministerie van Sociale Zaken.

De **volledige (lange) tekst** van de besluiten, het literatuuroverzicht en de teksten van de deskundigen kunnen worden aangevraagd bij Herman Beyers, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel (faxnr. (02)739 77 11, e-mail herman.beyers@riziv.fgov.be). De lange tekst kan ook worden geconsulteerd op de RIZIV-website (www.riziv.fgov.be: "Zorgverleners – geneesheren – Farmanet-gegevens - Consensusvergaderingen").

2. SAMENSTELLING VAN DE JURY

De jury was als volgt samengesteld:

Vertegenwoordigers artsen

André Bourgeois (huisarts)
Geert De Loof (huisarts)
Claire Gazzotti (specialist)
Manu Henckes (specialist) Voorzitter
Dominique Pestiaux (huisarts) Vice-Voorzitter
Jos Tits (specialist)

Vertegenwoordigers verzekeringsinstellingen

Carl Clinckers
Heidi Goethals

Vertegenwoordigers apothekers

Jean Barbé
Paul Perdieu

Vertegenwoordiger verpleegkundigen

Michèle Transon

Vertegenwoordiger diëtisten

Jacqueline Absolonne

Vertegenwoordiger publiek

Stijn Deceukelier

Secretariaat tijdens de juryvergaderingen

Johan De Haes en André De Swaef

Om tot richtlijnen te komen hanteerde de jury de volgende wetenschappelijke bewijsniveaus:

Niveau van bewijskracht I a: 1 of verschillende meta-analyses van voldoende kwaliteit, meerdere RCT's (Randomised Controlled Trials) van voldoende kwaliteit

Niveau van bewijskracht I b: 1 RCT van voldoende kwaliteit

Niveau van bewijskracht II: Meta-analyses of RCT's van onvoldoende kwaliteit of met contradictorische resultaten, andere studies dan RCT's (cohorten, case-studies, casussen) op basis van de evaluatie van de kwaliteit van de gegevens door de jury of de experts.

Niveau van bewijskracht III: Opnie's van experts gebaseerd op de klinische ervaring, beschrijvende onderzoeken of rapporten van comité's van experts.

3. BESLUITEN

De jury komt, na studie van het literatuuroverzicht, het aanhoren van de uiteenzettingen van de deskundigen op de consensusvergadering van 13 november 2003 en na beraadslaging tot de volgende besluiten:

3.1. Epidemiologie van type 2 diabetes in België; impact op de gezondheidszorg

a) Epidemiologie

Wereldwijd is er gedurende de laatste decennia een enorme toename van het aantal gevallen van diabetes. In 2003 heeft 5,1% van de wereldbevolking (194 miljoen mensen) diabetes. De International Diabetes Federation voorspelt een toename tot 333 miljoen in 2025. Vooral type 2 neemt enorm toe.

Overgewicht en de **veroudering** van de bevolking spelen hier een grote rol in.

Op dit ogenblik varieert de prevalentie (percentage van de bevolking met diabetes) in België van 2 tot 5% naargelang de studies en bedraagt de incidentie 231/100.000 persoonsjaren. De gemiddelde prevalentie in Europa bedraagt 7,8% in 2003. Tegen 2025 verwacht men een toename tot 9,1%.

Lang niet alle gevallen van type 2 diabetes zijn gekend. Uit studies blijkt dat er ongeveer evenveel onbehandelde als behandelde diabetici zijn. Vroegtijdig opsporen van diabetes zal het aantal gekende diabetici sterk doen toenemen maar kan belangrijke consequenties hebben op het optreden (terugdringen) van complicaties.

Het Wetenschappelijk Instituut voor Volksgezondheid heeft een expertgroep opgericht die een Belgische consensus over screening naar type 2 diabetes heeft uitgewerkt. <http://www.iph.fgov.be/epidemiologie/index000.htm>

b) Complicaties en kosten van diabetes type II

Er zijn zowel micro- als macrovasculaire complicaties. De microvasculaire complicaties zijn diabetische retinopathie, neuropathie en nefropathie. Macrovasculaire complicaties zijn CVA, perifere vaatlijden en myocardinfarct.

Personen met diabetes kosten 2 tot 3 maal meer aan het gezondheidssysteem dan niet diabetici. Belgische gegevens tonen aan dat patiënten met diabetes met micro- en macrovasculaire complicaties ongeveer 3,5 maal meer kosten dan de diabetici zonder complicaties.

Met de verwachte toename van diabetes zal de druk op het gezondheidsbudget de komende jaren sterk stijgen. Deze meerkost is grotendeels het gevolg van de complicaties.

3.2. Pathogenese, preventie en behandeling van type 2 diabetes: wat is de rol van niet-farmacologische preventie en behandeling van type 2 diabetes?

a) Preventie

Het is aangewezen een screeningsonderzoek uit te voeren bij patiënten met risico's voor diabetes. (tabel 1). Naast deze screening is het eveneens van belang om aan primaire preventie te doen, namelijk het voorkomen van het ontstaan van diabetes type 2.

Deze preventieve maatregelen kaderen in het bredere perspectief van de algemene maatregelen ter preventie van cardiovasculaire aandoeningen. Hierbij wordt vooral gedacht aan het afraden van het roken en begeleiden van patiënten om te stoppen met roken, aan de aanpak van lipidenstoornissen en aan de opsporing en behandeling van verhoogde bloeddruk.

Tabel 1: risicofactoren voor het ontwikkelen van diabetes type 2

<ul style="list-style-type: none">▪ Leeftijd ≥ 45 jaar▪ Overgewicht (BMI ≥ 25 kg/m^{2*})▪ Visceraal vet (buikomtrek >102 cm (mannen) >88cm (vrouwen) – gemeten op niveau van de navel)▪ Eerstelijnsverwantschap met een diabeet▪ Weinig fysieke activiteit▪ Lid van een etnische groep met hoog risico (bijv. personen uit Maghreblanden en Pakistani)▪ Reeds pre-diabetes vastgesteld (IGT)▪ Voorgeschiedenis van zwangerschapsdiabetes of bevallen van een baby met een gewicht van $> 4,05$ kg▪ Hypertensie ($\geq 140/90$ mm Hg systolisch)▪ HDL cholesterol niveau ≤ 35 mg/dL (0.90 mmol/L) en/of een triglyceride niveau ≥ 250 mg/dL (2,82 mmol/L)▪ Polycystisch ovaria syndroom▪ Voorgeschiedenis van vasculaire aandoeningen
<p>*Niet noodzakelijk geldend voor alle etnische groepen.</p>

Dieetmaatregelen, samen met het instellen van voldoende lichaamsbeweging hebben bewezen het risico op het ontwikkelen van diabetes type 2 bij risicopatiënten (vooral patiënten met gestoorde glucosetolerantie (IGT)) significant te verminderen. (**niveau I b**)

b) Therapie

Het is ook aangetoond dat bij gediagnosticeerde diabetespatiënten, fysieke activiteit (al dan niet in combinatie met dieetmaatregelen) een positief effect heeft op het HbA_{1c} (wat een intermediair eindpunt is) (**niveau I a**).

c) Aanbevelingen

Gelet op het belang van niet farmacologische maatregelen (lichaamsbeweging en aanpassen van de voedingsgewoontes) bij de preventie en behandeling doet de jury volgende aanbevelingen:

- Niet-farmacologische preventie verdient, gelet op zijn superioriteit, de voorkeur ten opzichte van een medicamenteuze preventie. (**niveau I b**)
- De preventieve maatregelen moeten bij alle risicopatiënten toegepast worden met extra aandacht voor kinderen. (**niveau III**)
- Andere risicofactoren die het ontstaan van cardiovasculaire aandoeningen bevorderen, dienen aangepakt te worden. (bijv. roken, hypertensie, dyslipidemie) (**niveau III**)
- De overheid dient multidisciplinair overleg te bevorderen waarbij optimale zorg voor de (diabetes)patiënt centraal staat. Dit team omvat de partners van de eerste lijn (huisartsen, apothekers, diëtisten, verpleegkundigen, podologen, ...) zowel als vertegenwoordigers van de tweede en derde lijn.
- Interdisciplinair overleg in de eerste lijn maakt taakafspraken mogelijk en zorgt ervoor dat alle betrokken zorgverleners dezelfde boodschap geven. Onderlinge terugkoppeling van informatie, gegevens i.v.m. therapietrouw, enz. kan bijdragen tot de resultaten. (**niveau III**)
- Het advies van een diëtist bij het implementeren van de niet-farmacologische maatregelen is een noodzaak. (**niveau III**)

- Bij patiënten met diabetes type 2 zijn de niet-farmacologische maatregelen een essentieel deel van de behandeling, en moeten deze in alle stadia van de ziekte met de nodige aandacht worden geïmplementeerd. Hierdoor kan er een verbeterde glykemieregeling worden bekomen (**niveau I a**, voor fysieke activiteit, al dan niet in combinatie met dieetmaatregelen).

d) Overzicht van de verschillende niet-farmacologische maatregelen die een rol spelen bij de behandeling en de preventie van diabetes type 2

- Dieetmaatregelen. De voedingsprogramma's dienen geïndividualiseerd te worden.
 - o Redelijke energiebeperking op lange termijn
 - o Het belang van de voeding te fractioneren (4 maaltijden per dag; het voortdurend knabbelen vermijden)
 - o 45 % koolhydraten waarvan de meerderheid met een lage glykemische index
 - o 35 % vetten (< 10 % verzadigd en < 300 mg Cholesterol per dag)
 - o 20 % eiwitten
 - o Belang van voedingsvezels (min. 30 à 40 g per dag)
 - o Maximaal 1 à 2 alcoholische dranken per dag.

- Regelmatige lichaamsbeweging: het ideale voor 'gezonde personen': 30 tot 45 minuten per dag, de meeste dagen van de week (5 dagen per week), met een inspanningsniveau van 50 – 75 % van de maximale inspanningscapaciteit.
 - o De inspanningen moeten geleidelijk opgedreven worden, in functie van de mogelijkheden van de persoon.
 - o De regelmatigheid van de lichaamsbeweging is belangrijker dan de intensiteit ervan (30 min./d – 5 d/7).

- Lichaamsbeweging en gewichtsvermindering: de eerste 10% zijn het belangrijkste.

3.3. Doelmatig gebruik van de 5 klassen van orale antidiabetica

a) Beschrijving van de verschillende medicamenteuze klassen

Tabel 2a: overzicht van het gebruik van de verschillende producten:

Product	Dosering	Wanneer innemen	Interacties
SULFONYLUREA			
Glibenclamide	2,5 – 10 mg	1 à 2 inname(n) per dag	verlaging hypoglykemiërend effect bij gelijktijdig gebruik van aminoglutethimide, fenothiazinen, rifamycine
Gliclazide	40 – 320 mg	1 à 2 inname(n) per dag	verhoging hypoglykemiërend effect bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-antagonisten, chlooramfenicol, coumarine, fibraten, azoolderivaten, MAOI's, NSAID's, fenylbutazon
Gliclazide - vertraagde vrijstelling	30 – 120 mg	1 inname per dag	
Glimepiride	1 – 6 mg	1 inname per dag	
Glipizide	2,5 – 10 mg	2 x per dag 15 min. v. d. maaltijd; bij één inname 15 min. v. h. ontbijt	
Gliquidon	15 – 60 mg	2 x per dag 15 min. v. d. maaltijd; bij één inname 15 min. v. h. ontbijt	

Tabel 2b: overzicht van de beschikbare specialiteiten en hun kost:

Product	Merknaam	Verpakking	Kost/dag ¹
SULFONYLUREA			
Glibenclamide	Bevoren	100 tabl. (deelb.) à 5 mg	0,11 – 0,46 €
	Daonil	30 tabl. (deelb.) à 5 mg	0,13 – 0,51 €
		100 tabl. (deelb.) à 5 mg	0,11 – 0,46 €
	Euglucon	100 tabl. (deelb.) à 5 mg	0,11 – 0,46 €
Gliclazide	Diamicron	20 tabl. (deelb.) à 80 mg	0,11 – 0,97 €
		60 tabl. (deelb.) à 80 mg	0,11 – 0,89 €
	Merck-Gliclazide	60 tabl. (deelb.) à 80 mg	0,09 – 0,66 €
Gliclazide - vertraagde vrijstelling	Uni Diamicron	56 tabl. à 30 mg	0,23 – 0,92 €
Glimepiride	Amarylle	30 tabl. (deelb.) à 2 mg	0,17 – 1,02 €
Glipizide	Glibenese	100 tabl. (deelb.) à 5 mg	0,1 – 0,4 €
	Minidiab	30 tabl. (deelb.) à 5 mg	0,11 – 0,49 €
		90 tabl. (deelb.) à 5 mg	0,1 – 0,4 €
Gliquidon	Glurenorm	40 tabl. (deelb.) à 30 mg	0,11 – 0,43 €
		100 tabl. (deelb.) à 30 mg	0,09 – 0,34 €

¹ In de kolom kost komt het eerste bedrag overeen met de prijs van de lage onderhoudsdosis en het tweede bedrag met de prijs van de hoge onderhoudsdosis.

Vervolg Tabel 2a: overzicht van het gebruik van de verschillende producten:

Product	Dosering	Wanneer innemen	Interacties
GLINIDEN			
Repaglinide	0,5 – 4 mg	In verdeelde dosis onmiddellijk voor de maaltijd; GEEN maaltijd, GEEN inname	verlaging hypoglykemiërend effect bij gelijktijdig gebruik van aminoglutethimide, fenothiazines, rifamycine verhoging hypoglykemiërend effect bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-antagonisten, chlooramfenicol, coumarine, fibraten, azoolderivaten, MAOI's, NSAID's, fenybutazon
BIGUANIDEN			
Metformine	1 – 1,7 g	NIET op een nuchtere maag, tijdens of na de maaltijd; indien dosis > 850 mg meerdere innamen	alcohol verhoogt risico van melkzuuracidose en hypoglykemie verhoging hypoglykemiërend effect bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-antagonisten, cimetidine, MAOI's, octreotide
GLITAZONEN			
Pioglitazon	15 – 30 mg	1 of 2 tabletten per dag in één inname 's morgens	Niet samen gebruiken met insuline gezien het risico van hartfalen dan toeneemt.
Rosiglitazon	4 – 8 mg		

Vervolg Tabel 2b: overzicht van de beschikbare specialiteiten en hun kost:

Product	Merknaam	Verpakking	Kost/dag ¹
GLINIDEN			
Repaglinide	Novonorm	120 tabl. à 0,5 mg 120 tabl. à 1 mg 120 tabl. à 2 mg	0,22 – 1,86 € 0,11 – 0,92 € 0,06 – 0,46 €
BIGUANIDEN			
Metformine	Metformax	40 tabl. (deelb.) à 850 mg 120 tabl. (deelb.) à 850 mg	0,1 – 0,2 € 0,09 – 0,14 €
	Glucophage	60 tabl. à 500 mg 100 tabl. à 850 mg	0,13 – 0,23 € 0,09 – 0,14 €
	Merck-Metformine	60 tabl. à 500 mg 100 tabl. à 850 mg	0,11 – 0,2 € 0,09 – 0,14 €
	Metformiphar	60 tabl. à 500 mg 100 tabl. à 850 mg	0,11 – 0,2 € 0,09 – 0,14 €
GLITAZONEN			
Pioglitazon	Actos	28 tabl. à 15 mg 28 tabl. à 30 mg	1,43 – 2,89 € 1,03 – 2,09 €
Rosiglitazon	Avandia	28 tabl. à 4 mg 28 tabl. à 8 mg	1,34 – 2,69 € 0,97 – 1,93 €

¹ In de kolom kost komt het eerste bedrag overeen met de prijs van de lage onderhoudsdosis en het tweede bedrag met de prijs van de hoge onderhoudsdosis.

Vervolg Tabel 2a: overzicht van het gebruik van de verschillende producten:

Product	Dosering	Wanneer innemen	Interacties
ACARBOSE			
Acarbose	75 – 300 mg	Één inname bij elke maaltijd	verlaging hypoglykemiërend effect bij gelijktijdig gebruik van laxativa en pancreatine verhoging hypoglykemiërend effect bij gelijktijdig gebruik met neomycine
COMBINATIEPREPARATEN			
Glibenclamide + Metformine	2,5 – 30 mg glibenclamide en 500 tot 3000 mg metformine	1 of 2 tabletten 1 tot 3 maal per dag	zie glibenclamide en metformine

Vervolg Tabel 2b: overzicht van de beschikbare specialiteiten en hun kost:

Product	Merknaam	Verpakking	Kost/dag ¹
ACARBOSE			
Acarbose	Glucobay	120 tabl. à 50 mg 60 tabl. (deelb.) à 100 mg	0,66 – 1,3 € 0,49 – 0,97 €
COMBINATIEPREPARATEN			
Glibenclamide + Metformine	Glucovance	120 tabl. glibenclamide 2,5 mg en metformine 500 mg 120 tabl. glibenclamide 5 mg en metformine 500 mg	0,18 – 1,09 €

¹ In de kolom kost komt het eerste bedrag overeen met de prijs van de lage onderhoudsdosis en het tweede bedrag met de prijs van de hoge onderhoudsdosis.

Tabel 3: Vergelijking van de verschillende klassen van orale antidiabetica

Sulfonylureas	Gliniden	Biguaniden
Actiemechanisme		
Verhoogde pancreatische insulinesecretie	Verhoogde pancreatische insulinesecretie	Verminderde hepatische glucoseproductie
Voordelen		
goed gekend duidelijk bewezen effect op glykemieregeling (intermediair eindpunt, niveau I a) verlaagt het microvasculair risico (niveau I b)	bewezen effect op glykemie (intermediair eindpunt; niveau I a) doet postprandiale glykemie meer dalen	goed gekend minder gewichtstoename in vgl. met insuline en sulfonylurea geen hypoglykemie in monotherapie bewezen effect op macrovasculaire complicaties bij patiënten met overgewicht en obesitas (niveau I b) bewezen daling van totale mortaliteit, acuut myocard infarct en diabetes gerelateerd overlijden (niveau I b) Geen verschil met HbA _{1c} daling met sulfonylurea (niveau II)
Nadelen		
hypoglykemie gewichtstoename	hypoglykemie gewichtstoename geen langetermijnsgegevens kostprijs	lactaatacidose (zeldzaam) gastro-intestinale problemen verschillende tegenindicaties

α-glucosidase inhibitoren	Glitazonen
Actiemechanisme	
Verminderde absorptie van koolhydraten in de darm	Verhoogde perifere glucose beschikbaarheid
Voordelen	
bewezen effect op glykemieregeling (intermediair eindpunt; niveau I a) verminderd vooral de post-prandiale glykemie geen hypoglykemie in monotherapie	geen hypoglykemie in monotherapie bewezen effect op de glykemieregeling (intermediair eindpunt, niveau I a)
Nadelen	
gastro-intest bijw. (45 à 80%) geen gegevens op lange termijn voor monotherapie niet vergoedbaar	slow onset of action trage werking geen langetermijnsgegevens gewichtstoename oedeem kostprijs

Vervolg Tabel 3: Vergelijking van de verschillende klassen van orale antidiabetica

Sulfonylureas	Gliniden	Biguaniden
<i>Ongewenste effecten</i>		
hypoglykemie gastro-intestinale klachten (nausea, braken, zuurbranden, diarree en metaalsmaak)	hypoglykemie gewrichtspijn rugpijn duizeligheid gastro-intestinale klachten	gastro-intestinale klachten (nausea en diarree) hypoglykemie (zeldzaam wanneer gegeven in monotherapie) melkzuuracidose
<i>Contra-indicaties</i>		
zwangerschap voorzichtigheid bij ouderen en bij patiënten met nier- of leverstoornissen	zwangerschap	zwangerschap lever- en nierfunctiestoornissen (glomerulaire klaring lager dan 30 mL/min) (verhoogd risico van melkzuuracidose) hartfalen of recent myocardinfarct dehydratatie ondervoeding alcoholisme respiratoire ziekten met hypoxie diabetes met groot risico op ketose diabetes met ernstige late complicaties, vooral nefropathie hoge leeftijd (ouder dan 80 jaar) acute verwickelingen (ernstige infecties, majeure operaties en traumata)

α-glucosidase inhibitoren	Glitazonen
<i>Ongewenste effecten</i>	
gastro-intestinale klachten (flatulentie, meteorisme, darmkrampen en diarree)	hypoglykemie hoofdpijn gewichtstoename hartfalen leidend tot oedeem gastro-intestinale klachten milde anemie
<i>Contra-indicaties</i>	
zwangerschap en borstvoeding inflammatoir darmlijden, leverlijden	zwangerschap hartfalen let op bij patiënten met gestoorde leverfunctie

b) Aanbevelingen farmacologische preventie

- Niet medicamenteuze preventie (gewichtsverlies en fysieke inspanningen) bij risicogroepen verdient de voorkeur (NNT = 7 over 3 jaar; patiënten met IGT) (**niveau II**). Met risicopatiënten bedoelt men vooral patiënten met gestoorde glucosetolerantie.
- Bij deze risicogroepen kan farmacologische preventie als een tweedelijnsaanpak overwogen worden. Metformine verdient hier de voorkeur op acarbose omwille van zijn minder uitgesproken bijwerkingen en de grotere betrouwbaarheid van de studiegegevens. (**niveau II**)

c) Medicamenteuze behandeling

Monotherapie

Alle klassen van orale antidiabetica hebben bewezen superieur te zijn aan placebo, wat betreft hun effect op de glykemieregeling (effect op het HbA_{1c}), wat een intermediair eindpunt is.

Alleen van sulfonylurea en van metformine zijn bewezen effecten op harde klinische eindpunten aangetoond: **sulfonylurea** hebben bewezen een gunstig effect te hebben op alle diabetes-gerelateerde eindpunten en op microvasculaire eindpunten, maar niet op macrovasculaire eindpunten. (**niveau Ib**)

Bij diabetespatiënten met overgewicht, gaat een behandeling met **metformine** in vergelijking met dieet alleen gepaard met een lager risico van elk diabetes gerelateerd eindpunt, een lager risico van diabetes-gerelateerde mortaliteit en een lager risico van totale mortaliteit en een lager risico van myocardinfarct. (**niveau I b**)

Bij diabetespatiënten met overgewicht (>120 % van het ideale gewicht) is er een voordeel van metformine t.o.v. enkel dieet of t.o.v. sulfamiden of insuline wat betreft totale mortaliteit, diabetes-gerelateerde eindpunten en incidentie van CVA. (**niveau I b**)

Het is belangrijk te beseffen dat het behandelen met metformine van diabetespatiënten met overgewicht, de enige behandeling bij diabetes type 2 is, die zowel ten opzichte van placebo als ten opzichte van sulfamiden of insuline, een gunstig effect heeft op de totale mortaliteit!

Aanbevelingen

- Een strikte glykemieregeling moet nagestreefd worden, om het risico van diabetes-gerelateerde eindpunten zoals microangiopathie, retinopathie of nefropathie te verminderen. **(niveau I b)** Het HbA_{1c} dat nagestreefd moet worden is < 7 %. **(niveau III)**
- Bij patiënten met overgewicht (>120% ideale gewicht, BMI>27 kg.m⁻²) is metformine te verkiezen als startbehandeling. **(niveau I b)**
- Bij patiënten zonder overgewicht zijn sulfonylurea een eerste keuze gezien de gunstige invloed op klinische eindpunten. **(niveau I b)**
- Bij patiënten zonder overgewicht kan eveneens metformine gebruikt worden, zonder dat hiervoor dezelfde bewijskracht geldt als voor sulfonylurea. **(niveau III)**
- Bij patiënten met een zeer wisselende levensstijl en onregelmatige eetgewoonten kunnen gliniden of kortwerkende sulfonylurea van nut zijn. **(niveau III)**
- De plaats van glitazonen staat nog niet vast. Glitazonen zijn in monotherapie in België nog niet vergoedbaar.
- De behandeling van patiënten met diabetes wordt normaliter gestart in monotherapie. Het effect van de behandeling moet op regelmatige tijdstippen worden opgevolgd. Gezien het risico van complicaties sterk gerelateerd is aan het niveau van glykemieregeling, dient een HbA_{1c} van minder dan 7% nagestreefd te worden. De behandeling dient snel aangepast te worden indien dit streefdoel niet gehaald wordt. **(niveau III)**

Combinatietherapie

Aanbevelingen

- Wanneer met een maximale monotherapie van perorale antidiabetica de HbA_{1c} niet op een peil lager dan 7 % kan brengen en houden is een intensivering van de behandeling aan de orde. **(niveau III)**
- De keuze is dan een combinatie van twee perorale antidiabetica of het starten van insuline-injecties, al dan niet in combinatie met het gebruikte perorale middel. **(niveau II)**
- Van de verschillende vormen van behandeling kan een verbetering van de glykemiecontrole verwacht worden. **(niveau I b)**
- De langetermijneffecten op de glykemie en de complicaties zijn het best gedocumenteerd voor de behandeling met insuline. Omwille van het comfort van de patiënt is de combinatie van perorale middelen de alternatieve optie.

- De associatie met acarbose buiten beschouwing gelaten zijn volgende combinaties van perorale middelen in concreto mogelijk: sulfonyleureum/glinide-metformine, sulfonyleureum/glinide-glitazone en metformine-glitazone.
- De combinatie sulfonyleureum-metformine is in de klinische praktijk de meest aangewende en wat de glykemieregeling betreft het meest kosteneffectief. De enige langetermijnstudie met deze combinatie uitgevoerd liet echter een verhoogde diabetesgerelateerde sterfte zien. Er is evenwel enige betwisting wat betreft de samenstelling van de in deze studie bestudeerde populaties. De uitvoerders ervan stellen dat verder onderzoek noodzakelijk is. Vooral nog ontbreken echter nieuwe gegevens. Of men deze combinatie zal aanwenden, hangt af van welk gewicht men geeft aan de thans beschikbare gegevens. Hier staat tegenover dat er van de combinatie van sulfonyleurea/gliniden of metformine enerzijds en glitazones anderzijds nog geen langetermijngegevens bestaan, zodat ook hier geen uitspraak over de uitkomst van deze behandeling gedaan kan worden. Deze combinatie met glitazones is in elk geval veel duurder dan de combinatie sulfonyleureum-metformine.
- De combinatie van verschillende sulfonyleurea of van een sulfonyleureum en een glinide is onjuist. De drievoudige combinatie sulfonyleureum/glinide-metformine-glitazone is nog experimenteel.
- Bij het instellen van de behandeling wordt het tweede middel geleidelijk aan opgetitreerd. (**niveau III**)
- Ook onder de combinatie van perorale middelen blijft het doel het bereiken van een HbA_{1c}-waarde lager dan 7%. Als dit doel niet bereikt wordt, dient een insulinebehandeling gestart te worden. Daar type 2-diabetes een progressieve aandoening is, met steeds verdere vermindering van de endogene insulinesecretie en toename van de insulineresistentie, is het in een belangrijk aantal gevallen noodzakelijk na verloop van tijd wegens het falen van de combinatiebehandeling over te schakelen naar insuline. (**niveau III**)

3.4. Zijn er interventies die de therapietrouw verbeteren?

Hoewel moeilijk te evalueren, wordt een falende therapietrouw vaak geschat op 30 tot 50 % van alle patiënten. Het gebrek aan een goede therapietrouw is een belangrijk knelpunt in het bereiken van optimale zorg, vooral bij chronische en asymptomatische ziekten. Het leidt niet alleen tot een suboptimaal behandelpotentieel, maar eveneens tot een aanzienlijk financieel verlies.

Een **combinatie van verschillende therapietrouw versterkende strategieën** kan uiteindelijk leiden tot een betere therapietrouw hoewel het effect op lange termijn al bij al niet heel groot is. Deze strategieën kunnen bestaan uit:

1. Opvoeding en strategieën tot gedragswijziging.
2. Het responsabiliseren van de patiënt met betrekking tot zijn eigen behandeling (empowerment).
3. Gestructureerde zorg in multidisciplinair teamverband.

Aanbevelingen

- Globaal gezien dient de zorgverlener drie doelen voor ogen te houden om de therapietrouw bij patiënten te verhogen: erover waken dat de patiënt het probleem begrijpt, de patiënt terugzien (nagaan of de patiënt de boodschap wel degelijk begrepen heeft) en de patiënt motiveren. (**niveau III**)
- Diabeteseducatie door een multidisciplinair team is niet alleen een middel om therapietrouw te bevorderen, maar moet gezien worden als een ESSENTIEEL deel van de therapie (**niveau III**) en moet door de overheid ondersteund worden. De terugbetaling van dieetadvies en podologie via de diabetespas is een stap in de goede richting.
- De opleiding van alle gezondheidswerkers dient voldoende aandacht te schenken aan communicatievaardigheden. (**niveau III**)
- De overheid dient gestructureerde zorg in multidisciplinair teamverband over diabetes te bevorderen. Dit team omvat de partners van de eerste lijn (huisartsen, apothekers, diëtisten, verpleegkundigen, podologen, ...) zowel als vertegenwoordigers van de tweede en derde lijn. (**niveau III**)
- De recent geïntroduceerde diabetespas is een goed voorbeeld van een aantal van bovengenoemde principes. De **diabetespas** kan gezien worden als een soort mini medisch dossier dat de patiënt bij ieder bezoek aan een zorgverstrekker voorlegt. Aldus wordt de communicatie tussen zorgverstrekkers bevorderd. Anderzijds kan de diabetespas gezien worden als een soort contract tussen de arts en de patiënt: er kunnen gepersonaliseerde behandelingsdoelen worden in opgenomen en het is in die zin een stap naar een empowerment benadering. (**niveau III**)

3.5. Gebruik van insuline bij de behandeling van type 2 diabetes

a) Algemeen

Het gebruik van insuline bij diabetes type 2 betekent niet dat de origineel ingestelde therapie faalt, maar dat deze wegens het progressief karakter van de aandoening de glykemie niet meer afdoende kan regelen.

Een probleem op dit moment is dat onze manier van therapie aanpassen bij diabetes gedreven wordt door het 'falen van de vorige therapie'; men schakelt immers pas over naar een andere behandeling als het HbA_{1c} hoog is en na een paar maanden zo blijft. Hierdoor worden de streefwaarden vaak niet gehaald en blijft de patiënt grote delen van de tijd inadequaat behandeld. Ook de stap naar het starten van insuline bij type 2 diabetes wordt vaak zeer laat gezet.

b) Insulinetherapie

Uit de UKPDS studie blijkt dat een intensieve behandeling met insuline de microvasculaire eindpunten verbetert. (**niveau I b**)

1. Wanneer starten?

Indien er onvoldoende glykemieregeling is met (een combinatie van) orale antidiabetica in optimale dosering (HbA_{1c} > 7%; bepaald bij twee bloednames met een tussenperiode van drie maanden) wordt best gestart met insuline (**niveau III**). Verder zijn er nog situaties die een tijdelijke behandeling met insuline vereisen, zoals zwangerschap (absoluut noodzakelijk), infecties, operatieve ingrepen en behandeling met glucocorticoïden.

2. Verdergeven van een oraal antidiabeticum?

Er bestaan gegevens die op korte termijn aantonen dat combinatietherapie lagere HbA_{1c} waarden geeft dan insulinemonotherapie. Dit geldt voor de combinaties met sulfonyleurea's (**niveau I a**), acarbose (**niveau I a**) en glitazonen (**niveau I a**). Voor glitazonen geldt wel dat in België combinatietherapie met insuline geen erkende indicatie is omwille van de gewichtstoename en de mogelijk toename van hartinsufficiëntie. Wat de combinatie insuline-metformine betreft zijn er geen studies weerhouden in het literatuuronderzoek.

3. Mogelijk schema voor het opstarten van insulinetherapie

- Behoud de dosis van het (de) ora(a)l(e) antidiabeticum(a)
- Geef 's avonds één dosis (10 U) traagwerkende insuline (voor het slapengaan): NPH-insuline, insuline Monotard of Insulatard of glargine-insuline (bij het slapengaan of het avondeten - vooral geïndiceerd ter preventie van nachtelijke hypoglykemies).
- Titreer wekelijks de dosis aan de hand van de nuchtere ochtendglykemie
 - Verhoog de dosis met 8 U indien FPG > 180 mg/dL
 - Verhoog met 6 U indien FPG 140-180
 - Verhoog met 4 U indien FPG 120-140
- Alternatief schema voor in de thuiszorg: geef 's avonds één insuline dosis van 4 U, en drijf om de 2 dagen met 2 E op in functie van de respons.
- Zorg dat de behandeling het beoogde doel haalt (streefdoel FPG <120mg/dL)
- Verlaag de ochtenddosis van het oraal antidiabeticum indien er tijdens de dag hypoglykemie optreedt.

c) Aanbevelingen

- Men dient te beginnen met insulinetherapie indien er onvoldoende glykemieregeling is onder (een combinatie van) orale antidiabetica ($HbA_{1c} > 7\%$; bepaald bij twee bloedafnames met een tussenperiode van drie maanden) (**niveau III**).
- Insulinetherapie is eveneens tijdelijk aangewezen bij zwangerschap (absoluut noodzakelijk), en kan dit ook zijn bij infecties, operatieve ingrepen en behandeling met glucocorticoiden. (**niveau III**)
- Combinatietherapie van insuline met een oraal antidiabeticum verdient de voorkeur op insulinemonotherapie. (**niveau III**)
- De combinatie van insuline met metformine is zeer logisch en wordt door sommige experts aangeraden als optimale combinatie. (**niveau III**)
- Een combinatie van insuline met sulfonyleurea of gliniden is eveneens nuttig, zolang er nog een basale insulinesecretie bestaat. (**niveau III**)
- Combinaties van insuline, sulfonyleurea, acarbose of glitazon hebben een bewezen invloed op HbA_{1c} . (**niveau Ia**)

ALGEMENE CONCLUSIES

Ons land en de westerse wereld beleven de laatste decennia een epidemie van type 2 diabetes, die te wijten is aan een toenemend overgewicht, een vermindering van de lichaamsbeweging en een veroudering van de bevolking. Diabetes is een aandoening met een aanzienlijke morbiditeit op lange termijn, en met daarnaast ook een belangrijke verhoging van het risico van cardiovasculaire aandoeningen. Om deze redenen heeft de diabetes epidemie belangrijke consequenties voor de volksgezondheid. Parallel aan de dramatische menselijke consequenties, zijn er ook zeer belangrijke economische consequenties verbonden aan deze toename van diabetici in onze samenleving.

Deze consensusconferentie heeft zich tegen deze achtergrond over de preventie en de behandeling van type 2 diabetes gebogen.

Volgende belangrijke conclusies worden weerhouden:

- Allereerst zijn dieet en lichaamsbeweging zeer doeltreffend bij het voorkómen en behandelen van deze progressieve aandoening.
- Er zijn nieuwe moleculen beschikbaar (de gliniden en de glitazones) die een reëel belang hebben maar waarvan de bewijzen van de doeltreffendheid op sterke klinische eindpunten ontbreken. Hierbij heeft de jury gesteld dat de fysiopathologische grondslagen van de werking van deze moleculen onvoldoende criteria vormden voor een gebruik op grote schaal. Er werd beslist alleen maar behandelingen aan te bevelen die in gerandomiseerde klinische proeven een reële doeltreffendheid hebben bewezen.
- Het probleem is dat er wanneer er moet overgegaan worden tot een combinatie van orale antidiabetica, er geen gerandomiseerde studies voorhanden zijn die een gunstig effect op de harde klinische eindpunten aantonen van bepaalde combinaties. Meer nog, de combinatie van een sulfonylureum en metformine gaat in de UKPDS studie gepaard met een hogere mortaliteit, al wordt deze bevinding in de wetenschappelijke literatuur fel aangevochten. Dit maakt dat men vanuit de beschikbare evidentie op dit moment geen duidelijke aanbevelingen kan maken. Men zal dus het aspect 'kostprijs' moeten afwegen tegen de theoretische voordelen van de nieuwere producten.
- Het progressieve karakter van de aandoening waarbij van jaar tot jaar de pancreasfunctie zal achteruit gaan, ongeacht de gebruikte therapeutische benadering, is ook een belangrijk gegeven. Als de diabetes onvoldoende onder controle is ($HbA_{1c} >7\%$) met een perorale behandeling is het gebruik van insuline zeker vrij snel verantwoord.

- Diabetespatiënten worden in de praktijk aanbevelingen omschreven als patiënten met een hoog cardiovasculair risico. Zij zouden dus recht moeten hebben op alle preventiemaatregelen waarvan de doeltreffendheid werd bevestigd: statines, ACE-inhibitoren, aspirine, strikte antihypertensieve behandeling. Gezien de reeds belangrijke polymedicatie van deze patiënten, stelt zich de vraag rond therapietrouw vrij scherp. De arts zal hier de beste keuzes moeten maken, aangepast aan het profiel van de patiënt, aan zijn verwachtingen en aan de gegevens van de literatuur die volop in ontwikkeling is.
- Het belang van een pluridisciplinaire opvolging van diabetespatiënten die verpleegkundigen, diëtisten, huisartsen en specialisten omvat werd overvloedig onderstreept. In dit verband moeten we vermelden dat de diabetespas, een recent initiatief, de goede richting uitgaat.
- Het belangrijkste element is: diabetes is niet enkel suikerziekte, maar vooral een stofwisselingsziekte waarbij het cardiovasculair risico de doorslaggevende factor is. Deze ziekte omvat dan ook heel wat meer dan een glykemiestoornis of een stoornis van het HbA_{1c}. Ook al zijn deze twee parameters essentieel voor de opvolging, nooit mag worden nagelaten de patiënt in zijn geheel te benaderen door hem in het middelpunt van het proces te houden, wat veronderstelt dat er rekening wordt gehouden met de levenskwaliteit, enz.
- Op vlak van de primaire preventie van diabetes, wordt er gesteld dat er nog heel wat te doen is.