

# **Consensusvergadering**

**13 november 2003**

**Juryrapport**  
**Volledige (lange) tekst**

**Het doelmatig gebruik  
van de orale antidiabetica**

## ***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-INAMI)

*Deskundige:* 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

# **Consensusvergadering**

**13 november 2003**

## **Het doelmatig gebruik van de orale antidiabetica**

### **Juryrapport Volledige (lange) tekst**

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

Het systematisch onderzoek naar de beschikbare gegevens in de wetenschappelijke literatuur (uitgevoerd door Projekt Farmaka – Gent en het Centre Universitaire de Médecine Générale – Université Catholique de Louvain - Bruxelles), de teksten van de deskundigen en eventuele bijkomende exemplaren van het juryrapport kunnen worden aangevraagd bij Herman Beyers, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel (fax 02/739 77 11, e-mail [herman.beyers@riziv.fgov.be](mailto:herman.beyers@riziv.fgov.be)). Het juryrapport kan ook worden geconsulteerd op de RIZIV-website ([www.riziv.fgov.be](http://www.riziv.fgov.be): “Zorgverleners – Geneesheren – Farmanet-gegevens – Consensusvergaderingen”).

## **Samenstelling van de jury**

### *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  
André De Swaef

# 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  $>126\text{mg/dL}$  ( $7\text{ mmol/L}$ ) of niet nuchter na een maaltijd van  $>200\text{mg/dL}$  ( $11,1\text{ mmol/L}$ ), dan kan men de diagnose diabetes mellitus stellen. Bij een nuchtere glykemie tussen  $110$  en  $126\text{mg/dL}$  ( $6,1$  en  $7\text{ mmol/L}$ ) spreekt men van een gestoorde nuchtere glykemie en bij waarden tussen  $140$  en  $200\text{ mg/dL}$  ( $7,78$  en  $11,1\text{ mmol/L}$ ) 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.

Men maakt een onderscheid tussen type 1 en type 2 diabetes. 90% van de diabetici lijdt aan type 2 diabetes.

Type 1 diabetes ontstaat vooral op jonge leeftijd waarbij de insulineproducerende  $\beta$ -cellen van de pancreas (de eilandjes van Langerhans) door een auto-immune aanval worden vernietigd zodat er een absolute insulinedeficiëntie ontstaat en een behandeling met insuline-injecties nodig is.

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

Het optreden van de ziekte neemt toe met de leeftijd. Ze ontstaat meestal op middelbare of oudere leeftijd. Het is eveneens een ziekte waarvan de ernst in de loop van de aandoening toeneemt door een progressieve vermindering van de  $\beta$ -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. Bij 40 tot 50-jarigen met type 2 diabetes is de levensverwachting 10 jaar lager dan bij personen zonder diabetes.<sup>(1)</sup> 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.

Als we deze complicaties willen voorkomen en ook het steeds maar toenemen van de kost voor de gezondheidszorg, is preventie, vroegtijdige diagnose en adequate behandeling zeer belangrijk.

Bij de behandeling van type 2 diabetes, is het bereiken van een strikte glykemiecontrole van groot belang. Daarnaast is het minstens even belangrijk om de andere geassocieerde elementen van het insulineresistentie syndroom (metabool syndroom) kordaat aan te pakken: overgewicht, hypertensie en dyslipidemie. Algemene hygiënische maatregelen zoals lichaamsbeweging bevorderen en stoppen

met roken, zijn eveneens essentieel in de aanpak van patiënten met type 2 diabetes. Hierbij moet men goed beseffen dat de behandeling van diabetes een multidisciplinaire aanpak vereist. Om tot een optimaal preventief beleid te komen met ook een optimale besteding van de beschikbare middelen, is een permanent overlegplatform met alle betrokkenen (artsen, apothekers, diëtisten, verplegend personeel, ziekenfondsen, ...) een absolute noodzaak.

## 1. Methodologie van de consensusvergadering

De methodologie gebruikt voor deze conferentie volgt de aanbevelingen van het Franse NAAGE (Nationaal Agentschap voor Accreditering en GezondheidsEvaluatie <sup>a</sup>).

1. De **promotor** is het RIZIV en de conferentie is georganiseerd door het “Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen”. Dit organisme beslist over de keuze van het onderwerp en bepaalt de te bereiken doelen.
2. Het **organisatiecomité** is opgericht door het RIZIV op initiatief van het Comité onder 1. Het specificeert de te bespreken thema's, en stelt de leden aan van respectievelijk de bibliografische groep, de groep experts, en de jury.
3. De **bibliografiegroep** heeft een overzicht van de literatuur gemaakt, op basis van publicaties die hun wetenschappelijke waarde bewezen hebben. De literatuurgegevens worden gewogen naar niveau van zekerheid, volgens de principes van EBM.
4. De **deskundigen** hebben, ieder rond een specifieke topic, een uiteenzetting voorbereid en gepresenteerd op de conferentie op 13 november 2003. Een synthesetekst hiervan werd ter beschikking gesteld.
5. De **jury** heeft deelgenomen aan de conferentie en is nadien in discussie samengekomen om de conclusies in het hiernavolgend rapport op te stellen. Deze discussies vonden plaats in een zeer constructieve sfeer en leidden tot een gemeenschappelijk standpunt verwoord in deze consensustekst. Het doel was een synthese te maken van de wetenschappelijke gegevens die openbaar werden gemaakt door de bibliografie groep en de experts, en een antwoord te formuleren op de vooraf vastgestelde vragen.

## 2. Niveaus van bewijskracht, toegekend aan conclusies

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:** Opniefs van experts gebaseerd op de klinische ervaring, beschrijvende onderzoeken of rapporten van comité's van experts.

---

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

### 3. Overzicht vragen

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

#### Vraag 1

Epidemiologie van type 2 diabetes

- Wat is de komende jaren de impact van type 2 diabetes op de volksgezondheid in België?

#### Vraag 2

Pathogenese, preventie en behandeling van type 2 diabetes

- Wat is de rol van niet-farmacologische preventie en behandeling van type 2 diabetes?

#### Vraag 3

Doelmatig gebruik van de 5 klassen van orale antidiabetica/ Juryvragen:

- Rol in preventie
- Positief en negatief profiel van de patiënten
- Dosering
- Hoe toedienen
- Contra-indicaties
- Neveneffecten
- Hoe opvolgen
- Stoppen
- Klasse-effect (niet voor metformine en acarbose)
- Combinaties
- Maximaal te verwachten daling van HbA<sub>1c</sub>-gehalte
- Gemiddelde dagkost
- Effect op klinische eindpunten
- Werkingsmechanisme
- 

#### Vraag 4

Therapietrouw

- Zijn er interventies die de therapietrouw verbeteren?

#### Vraag 5

Gebruik van insuline bij de behandeling van type 2 diabetes

- Wanneer insuline starten bij type 2 diabetes?
- Heeft het zin om orale antidiabetica verder te geven na het starten van insuline?



## 4. Lijst van gebruikte afkortingen

AEJ	=	dagelijkse energiebehoefte
BET	=	totaal energiebilan
BMI	=	body mass index, uitgedrukt in $\text{kg m}^{-2}$
CI	=	confidence interval (betrouwbaarheidsinterval)
CVA	=	cerebrovasculair accident
DDD	=	Defined Daily Dose
EMA	=	The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
FPG	=	fasting plasma glucose (nuchtere plasma glucose spiegel)
GT	=	glucosetolerantie
GVO	=	gezondheidsvoorlichting en -opvoeding
GVU	=	Geneeskundige Verzorging en Uitkeringen
HbA <sub>1c</sub>	=	geglycosyleerd hemoglobine
IFG	=	impaired fasting glycemia (gestoorde nuchtere glycemie)
IG	=	glykemische index
IGT	=	impaired glucose tolerance (gestoorde glucosetolerantie)
ITT	=	intention to treat
NNT	=	number needed to treat
PPAR $\gamma$	=	peroxisomal proliferator activated gamma
RIZIV	=	Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering
RR	=	relatief risico

# 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:

## 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. De westerse bevolking is verantwoordelijk voor 90% van de diabetesgevallen en dit is vooral te wijten aan de levensstijl.

**Overgewicht** geeft een zeer uitgesproken verhoging van de kans op diabetes. Bij een "body mass index" van  $>35\text{kg/m}^2$  ligt de kans 40 maal hoger dan bij  $\text{BMI} < 23\text{kg/m}^2$ . Door toenemend overgewicht neemt de incidentie voor de leeftijd van 40 jaar toe en zelfs bij kinderen.

**Veroudering** van de bevolking speelt ook een grote rol. 3% van de 50 tot 54 jarigen heeft diabetes, bij 70 tot 74-jarigen loopt dit op tot 16%.

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 (aantal nieuwe gevallen per jaar) 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. In tegenstelling tot type 1 diabetes, dat onmiddellijk symptomen induceert, is type 2 is een sluimerende aandoening. Uit studies blijkt dat er ongeveer evenveel onbehandelde als behandelde diabetici zijn. Door het lange preklinische verloop hebben vele type 2 diabetici al complicaties op het moment van de diagnose. Vroegtijdig opsporen van diabetes zal het aantal gekende diabetici sterk doen toenemen maar kan belangrijke consequenties hebben op het optreden (terugdringen) van complicaties. (1)

### b) Complicaties en kosten van diabetes type II

Er zijn zowel micro- als macrovasculaire complicaties. De microvasculaire complicaties zijn diabetische retinopathie (belangrijke oorzaak van blindheid), neuropathie en nefropathie (diabetes is heden in de Westerse wereld de voornaamste oorzaak van terminale nierinsufficiëntie). Macrovasculaire complicaties zijn CVA, perifere vaatlijden (er is een 15 maal hogere kans op een beenamputatie bij diabetici onder de 65 jaar dan bij niet diabetici) en myocardinfarct (de kans op een infarct bij type 2 diabetes is even hoog als bij niet diabetici die reeds een infarct hebben doorgemaakt).

Belgische gegevens tonen aan dat patiënten met diabetes met micro- en macrovasculaire complicaties ongeveer 3,5 maal meer kosten dan de diabetici zonder complicaties. Bij al deze berekeningen wordt alleen rekening gehouden met de directe medische kosten. De indirecte kosten door verlies aan productiviteit en voor organisatie en opvang zijn eveneens substantieel. (1) Met de verwachte toename van diabetes zal de druk op het gezondheidsbudget de komende jaren sterk stijgen, aangezien personen met diabetes 2 tot 3 maal zoveel aan het gezondheidssysteem kosten als niet-diabetici. Deze meerkost is grotendeels het gevolg van de complicaties.

Hierna volgt een overzicht van de uitgaven van de verplichte verzekering voor geneeskundige verzorging en uitkeringen voor orale antidiabetica. Bij het interpreteren van deze gegevens moet in acht genomen worden dat de kost van het geneesmiddel slechts een klein onderdeel vormt van de totale kost van de pathologie.

**Tabel 1.** Evolutie van de netto-uitgaven van orale antidiabetica in België.

	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002
<b>Aandeel GVU</b>							
Uitgaven	€ 26.400	€ 27.176	€ 29.117.	€ 30.468.	€ 30.779	€ 31.366	€ 33.042
Procentuele wijziging		+ 2,94%	+ 7,14%	+ 4,64%	+ 1,02%	+ 1,91%	+ 5,34%
<b>DDD</b>							
Aantal	61.602	65.587	71.150	77.912	83.347	90.113	94.372
Procentuele wijziging		+ 6,47%	+ 8,48%	+ 9,50%	+ 6,98%	+ 8,12%	+ 4,73%

*Bedragen in 000 €; DDD in 000 eenheden*

Uit de cijfers (tabel 1) blijkt dat in 1996 de uitgaven 26,4 miljoen euro bedroegen en in 2002 33 miljoen euro. Dit is een stijging met 25,4%.

Aangezien we vaststellen dat in 2002 reeds 51,71% van het verbruik voor rekening van gepensioneerde rechthebbers is (tabel 2), kan er met de huidige veroudering van de bevolking naar de toekomst toe enkel maar een verdere stijging van de uitgaven verwacht worden.

**Tabel 2.** DDD van orale antidiabetica per sociale klasse in België in 2002

Klasse	DDD	%
Primaire uitkeringsgerechtigden	21.869.712	25,64%
Invaliden	5.859.900	6,87%
Gepensioneerden	44.095.848	51,71%
Weduwen	11.629.974	13,64%
Andere	1.823.601	2,14%
<b>TOTAAL</b>	<b>85.279.035</b>	<b>100,00%</b>

Het zijn vooral de sulfonamiden en metformine, die het grootste deel van de uitgaven voor de orale antidiabetica voor hun rekening nemen (tabel 3). De twee nieuwe klassen van geneesmiddelen, de gliniden en de glitazonen zijn nog niet lang genoeg in de handel om hun toekomstig aandeel te kunnen voorspellen aan de hand van de huidige gegevens. Acarbose komt in deze tabel niet voor omdat dit niet door de verplichte verzekering wordt terugbetaald.

**Tabel 3.** Evolutie van de netto-uitgaven per klasse

	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002
<b>Biguaniden</b>	20.219	22.211	25.051	29.184	32.504	36.322	39.247
<b>Sulfonamiden</b>	41.383	43.376	46.099	48.729	50.843	52.932	51.180
<b>Glitazonen</b>	0	0	0	0	0	0	578
<b>Gliniden</b>	0	0	0	0	0	859	3.368
<b>TOTAAL</b>	<b>61.602</b>	<b>65.587</b>	<b>71.150</b>	<b>77.913</b>	<b>83.347</b>	<b>90.113</b>	<b>94.372</b>

*Bedragen in 000 €*

## c) Aanpak van de diabetesepidemie

De wereldwijde bedreiging van een diabetesepidemie noopte tot een strategisch plan. In 1989 werd de "St. Vincent declaration" uitgewerkt: een intentieverklaring vanwege de vertegenwoordigers van de regeringen en de diabetesverenigingen van alle Europese landen. In aansluiting hierbij werd in België een informele 'task force' opgericht, bestaande uit vertegenwoordigers van de gemeenschapsministeries, het RIZIV, het Wetenschappelijk Instituut voor Volksgezondheid en de diabetesverenigingen. Hierin werd een strategisch plan uitgewerkt met aanbevelingen over de noodzakelijke sensibilisatie van de bevolking, aanbevelingen rond preventie en vroegtijdige diagnose van type 2 diabetes. Deze aanbevelingen zijn echter nog niet in praktijk omgezet. De bevoegdheidsverdeling van de verschillende regionale en federale kabinetten bemoeilijkt de uitwerking van dergelijke maatregelen sterk. Op dit moment is er dus geen officieel overlegorgaan rond diabeteszorg. Dit is nochtans broodnodig om tot een optimaal beleid te komen rond preventie, vroegtijdige diagnostiek en behandeling van diabetes type 2.

Er is dus een grote nood aan een permanent overlegplatform, waarin zowel de verschillende bevoegde ministeries, het RIZIV, de verzekeringsinstellingen, de patiëntenorganisaties, en een vertegenwoordiging van de specialisten diabetologen, huisartsen, diabetesverplegenden, diëtisten en andere betrokken paramedische groepen zouden zetelen. Zulk een permanent overlegplatform is een noodzaak om tot een geïntegreerd beleid te komen rond deze epidemie.

De kennis van de Belgische bevolking over diabetes is beter dan enkele jaren geleden, doch er blijven belangrijke lacune's bestaan. De kans om zelf naar de toekomst toe diabetes te ontwikkelen, bijvoorbeeld, wordt sterk onderschat; sensibilisatiecampagnes om bij de bevolking de kennis over diabetes te verbeteren zijn zeker nodig.

Sedentaire levensstijl en overgewicht zijn belangrijke risicofactoren voor het ontwikkelen van diabetes en komen in onze maatschappij meer en meer voor. Het is duidelijk aangetoond dat voedingsaanpassing, gecombineerd met regelmatige, matig intense lichaamsbeweging, de kans op het ontwikkelen van diabetes type 2 sterk verminderen. (2) (3)

Er zijn veel argumenten om screening naar diabetes type 2 bij asymptomatische patiënten te propageren: diabetes is een zeer frequente aandoening met een lange asymptomatische periode, de diagnose is eenvoudig te stellen, en men beschikt over efficiënte behandelingen. Daarnaast is het zo dat op het moment van de diagnose reeds 2 – 39 % van de patiënten retinopathie hebben, 8 – 18 % nefropathie, 5 – 13% neuropathie en 8 % cardiovasculair lijden (4).

**Het Wetenschappelijk Instituut voor Volksgezondheid heeft een expertgroep opgericht die een Belgische consensus over screening naar type 2 diabetes heeft uitgewerkt. (5) (Bijlage II)**

## 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

Zoals hierboven gesteld, moet er een screeningsonderzoek gebeuren bij patiënten met risico's voor diabetes. Hieronder vindt u een samenvatting van de risicofactoren (tabel 4).

Naast deze screening is het eveneens van belang om aan primaire preventie te doen, namelijk het voorkomen van het ontstaan van diabetes type 2. Het geven van adviezen over een gezonde levensstijl en het benadrukken van het belang om het gewicht onder controle te houden, is belangrijk.

Deze preventieve maatregelen kaderen in het bredere perspectief van de algemene maatregelen ter preventie van cardiovasculaire aandoeningen. Naast bovenstaande maatregelen 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 4.** Risicofactoren voor het ontwikkelen van diabetes type 2

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

Verschillende studies hebben het effect bestudeerd van verandering van levensstijl bij risicogroepen op de preventie van diabetes. Deze studies worden in de tabel hieronder vermeld.

**Tabel 5.** Studies die een invloed van de leefstijl op de ontwikkeling van type 2 DM aantonen

Studies	Aantallen	Interventies	Duur (jaren)	Resultaten: risico reductie op diabetes
MALMO (7)	6 956 (260 IGT)	Levensstijl	5	→ Diabetes – 63%
DA QING (8)	110 660 (530 IGT)	Levensstijl	6	→ Diabetes – 42 %
FINNISH (2)	522 IGT	Levensstijl	4	→ Diabetes – 58 %
DPP (9)	3 234 (IGT; IFG)	Levensstijl en Metformine	3	→ Diabetes – 58 % → Diabetes – 31 %

In de Malmo-studie (zie tabel 5) bekomt de groep patiënten die behandeld worden met niet medicamenteuze preventieve maatregelen een vermindering van het lichaamsgewicht met 2.3 tot 3.7% t.o.v. een toename met 0.5-1.7% in de controle groep ( $p < 0.0001$ ); De maximale zuurstof opname ( $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) steeg in de behandelde groep met 10 tot 14% waar deze in de controlegroep verminderde met 5 à 9%. De bloeddruk, de lipiden spiegels en insulinemie daalden in de behandelde groep. Er werd vastgesteld dat een vermindering van het lichaamsgewicht ( $r = 0.19$ ,  $p < 0.02$ ) en toegenomen fitheid ( $r = 0.22$ ,  $p < 0.02$ ) correleerden met een verbetering van de glucosetolerantie.

In de Da Qing-studie (tabel 5) was na 6 jaar opvolging van de verschillende groepen de cumulatieve incidentie van diabetes 67.7% in de controlegroep (95% CI, 59.8-75.2), 43.8% in de dieetgroep (95% CI, 35.5-52.3), 41.1% in de lichaamsbewegingsgroep (95% CI, 33.4-49.4) en 46.0% in de dieet-en lichaamsbewegingsgroep (95% CI, 37.3-54.7) ( $p < 0.05$ ). Bij het corrigeren van deze resultaten voor verschillen in BMI en nuchtere glucosespiegels komt men tot een vermindering van het risico om diabetes te ontwikkelen van 31% ( $p < 0.03$ ), 46% ( $p < 0.0005$ ), and 42% ( $p < 0.005$ ) bij respectievelijk de dieet-, de lichaamsbeweging- en de dieet-en lichaamsbewegingsgroep.

De Finnish-studie (tabel 5) toonde aan dat een verandering van leefstijl effectief bleek bij patiënten met gestoorde glucosetolerantie en overgewicht (gemiddelde BMI van  $31 \text{ kg/m}^2$ ). De bedoeling van de interventie was gewichtsreductie, vermindering van de vetconsumptie met in het bijzonder verminderde consumptie van verzadigde vetzuren, verhoogde vezelinname en het opvoeren van fysieke activiteiten. Na twee jaar bedroeg de gemiddelde gewichtsreductie  $3,5 \text{ kg}$  ( $\pm 5,5$ ) in de interventiegroep en  $0,8 \text{ kg}$  ( $\pm 4,4$ ) in de placebogroep ( $p < 0,001$ ). Er zijn geen gegevens beschikbaar over de gewichtsreductie na 4 jaar. De cumulatieve incidentie van diabetes na 4 jaar bedroeg 11% in de interventiegroep versus 23% in de placebogroep (NNT=8 over 4 jaar) (**niveau II**)

Uit de DPP-studie (tabel 5) blijkt dat bij patiënten met een hoog risico voor de ontwikkeling van type 2 diabetes en overgewicht ( $\text{BMI} \geq 24 \text{ kg/m}^2$ ) verandering van leefstijl een grotere invloed heeft op de ontwikkeling van diabetes (-58% CI 48-66% t.o.v. placebo) dan metformine (-31% CI 17-43%). Over een periode van 3 jaar is de NNT voor leefstijlverandering 6,9, waar deze 13,9 bedraagt voor metformine. Leefstijlverandering is op een statistisch significante manier geassocieerd aan een vermindering van de incidentie van type 2 diabetes. (**niveau I b**)

Daarnaast is er nog een cohort studie uitgevoerd bij 114.881 verpleegkundigen, gedurende 14 jaar, die aantoont dat een gewichtstoename met 5 tot 8 kg gepaard gaat met een verdubbeling van de kans op het ontwikkelen van diabetes type 2, terwijl een vermindering met 5 kg dit risico halveert (6). Verder blijkt ook dat voldoende lichaamsbeweging de kans op het ontwikkelen van diabetes type 2 eveneens halveert. (**niveau II**)

**Uit deze studies kunnen we dus concluderen dat dieetmaatregelen, samen met lichaamsbeweging, het risico op het ontwikkelen van diabetes type 2 bij risicopatiënten (vooral patiënten met gestoorde glucosetolerantie (IGT)) significant vermindert. (niveau I b)**

**Uit de Da Qing studie kunnen we zelfs besluiten dat zowel dieetmaatregelen alleen, als lichaamsbeweging alleen op zich ook het risico op het ontwikkelen van diabetes type 2 significant verminderen. (niveau II)**

## **b) Therapie**

In een meta-analyse (10) werd, bij gediagnosticeerde diabetespatiënten, een positief effect vastgesteld van fysieke activiteit (al dan niet in combinatie met dieetmaatregelen) op het  $\text{HbA}_{1c}$  (wat een intermediair eindpunt is) ( $\text{HbA}_{1c}$  7,65% na de interventie tegenover 8,31% in de controlegroep;  $p < 0,001$ ) (**niveau I a**). Resultaten uit de UKPDS ondersteunen dit resultaat. (39)

## 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 (zie bijlage I)
  - 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 (7)

### 3. Doelmatig gebruik van de 5 klassen van orale antidiabetica

#### a) Beschrijving van de verschillende medicamenteuze klassen:

##### Metformine

###### Werkingsmechanisme:

Metformine is een biguanide, het enige van deze klasse dat op dit moment beschikbaar is. Het precieze werkingsmechanisme is niet volledig gekend. Er is geen effect op de insulinesecretie, maar wel op de insulineresistentie, via een vermindering van de hepatische gluconeogenese en een verbetering van de glucoseopname in de perifere weefsels. In monotherapie kan metformine geen hypoglykemie uitlokken. Metforminebehandeling gaat niet gepaard met gewichtstoename.

###### Indicaties<sup>b</sup>:

Op basis van zijn werkingsmechanisme is metformine vooral aangewezen bij type 2 diabetici met overgewicht. Het maximale effect komt pas na enkele weken tot stand. Het is eveneens werkzaam in de preventie van diabetes type 2 bij risicogroepen.

Metformine kan ook gecombineerd worden met de andere klassen van orale antidiabetica en met insuline.

###### Farmacokinetiek:

Metformine heeft een biologische beschikbaarheid van ongeveer 50 %. Het verspreid zich snel doorheen het organisme, wordt niet gebonden aan plasma-eiwitten. Het wordt niet gemetaboliseerd in de lever en wordt uitgescheiden via de nieren. Er zijn geen belangrijke medicamenteuze interacties, maar metformine kan het hypoglycemiërend effect van sulfamiden, gliniden en insuline versterken.

###### Dosering:

De dosis varieert van 1 x 500 mg/dag, bij het ontbijt, tot 3 x 850 mg/d, te nemen bij elke maaltijd. (zie ook hieronder)

###### Ongewenste effecten:

De meest frequentie ongewenste effecten zijn gastro-intestinaal (metaalsmaak, anorexie, nausea, braken, abdominale opzetting of pijn en diarree). **Om deze ongewenste effecten te verminderen wordt metformine best genomen tijdens of na de maaltijd en nooit op een nuchtere maag. Tevens wordt er best met een lage dosis (500 mg) gestart, bij het ontbijt.** Geleidelijk wordt de dosis dan opgedreven tot maximaal 3 x 850 mg/d. Een zeldzame maar zeer ernstige bijwerking is de melkzuuracidose, optredend bij ongeveer 9 op 100.000 personen per jaar. Het risico verhoogt vooral bij een verminderde nierfunctie of bij acidose door andere oorzaken. Metformine wordt best gestopt vóór een onderzoek met jodiumhoudende contraststoffen en vóór een operatieve ingreep, en pas één tot twee dagen nadien herstart, als men zeker is dat er geen acidose of nierinsufficiëntie opgetreden is. Ook bij ernstige infecties wordt metformine best tijdelijk onderbroken. Bij langdurige metforminebehandeling ziet men vrij frequent (30 %) een zekere graad van vitamine B12- of foliumzuurdeficiëntie. Daarom zullen de spiegels van deze vitaminen jaarlijks opgevolgd worden bij behandeling met metformine.

###### Contra-indicaties:

Op basis van het risico van melkzuuracidose, volgt een lijst van de omstandigheden waarin metformine gecontra-indiceerd is: zie tabel 6. Een nierfunctie met een creatinineklaring van minder dan 30 ml/min is een contra-indicatie voor metformine, evenals zwangerschap, ernstig chronisch leverlijden, alcoholisme, ernstige cardiovasculaire of respiratoire insufficiëntie, slechte algemene toestand of een hoge leeftijd (ouder dan 80 jaar).

<sup>b</sup> De hier vermelde indicaties zijn deze voorgesteld door de jury en komen niet noodzakelijk overeen met de indicaties vermeld in de wetenschappelijke bijsluiter



**Tabel 6.** Contra-indicaties voor metformine (11)

Diabetes met groot risico van ketose Zwangerschap Acute verwickelingen (ernstige infecties, majeure operaties en traumata) Diabetes met ernstige late complicaties, vooral nefropathie Radiologische onderzoeken met contrastmiddel Chronische nierinsufficiëntie (klaring < 30ml/min) Ernstig chronisch leverlijden Alcoholisme Ernstige cardiovasculaire (bijv. hartfalen) of respiratoire ziekten met hypoxie Slechte algemene toestand (bijv. ondervoeding, dehydratatie) Hoge leeftijd (ouder dan 80 jaar)
---

## Glitazonen (Thiazolidinedionen)

### Werkingsmechanismen:

De glitazonen (thiazolidinedionen) zijn een nieuwe klasse van antidiabetica. Ze binden zich aan de intracellulaire PPAR $\gamma$ -kernreceptoren. Deze geactiveerde receptoren activeren de transcriptie van bepaalde genen die regulerend zijn voor het koolhydraat- en lipidenmetabolisme. Dit resulteert in een breed gamma van effecten dat zich slechts heel geleidelijk instelt. De glitazonen zorgen voor een vermindering van de insulineresistentie vooral via stimulatie van de insuline-gemedieerde glucose-opname door de spieren. Er is ook een verminderde glucoseproductie op niveau van de lever en er zijn effecten op niveau van de adipocyten. Als gevolg hiervan is er een gunstig effect beschreven op het lipidenprofiel (minder atherogeen), op de bloeddruk, op coagulatiefactoren, op de microalbuminurie en op inflammatoire markers. Sommige studies lijken een stabilisatie van de  $\beta$ -cel functie aan te tonen, al is dit nog controversieel. Het klinisch belang van deze bevindingen is nog niet duidelijk. Er zijn tot op heden geen studies voorhanden die deze gunstige effecten op lange termijn klinisch kunnen bevestigen.

### Farmacokinetiek:

Na orale toediening is de biologische beschikbaarheid 80 tot 100%. De glitazonen worden volledig door de lever afgebroken en er is een belangrijke eiwitbinding.

### Dosering:

Pioglitazon wordt gestart aan 15 mg per dag, in één dosis 's morgens, en eventueel tot 30 mg opgedreven, in één inname 's morgens. Rosiglitazon wordt aan 4 mg gestart, in één of twee giften. In associatie met metformine mag na 8 weken de dosis opgedreven worden tot 8 mg per dag. Er is geen invloed van een gelijktijdige voedselinname op de opname van het product.

### Ongewenste effecten:

Als ongewenste effecten worden vooral een lichte tot matige gewichtstoename gezien, soms gepaard gaande met vochtretentie. Bij patiënten met ernstig hartfalen of die behandeld worden met insuline, kan dit ernstige gevolgen hebben, en bijgevolg zijn glitazonen dan ook gecontra-indiceerd in deze omstandigheden (in bepaalde landen is een combinatietherapie met glitazonen en insuline wel toegelaten). Soms treedt er ook een lichte anemie op. Gezien er bij troglitazone, een glitazone dat ondertussen van de markt is genomen een significant risico van hepatotoxiciteit werd beschreven, wordt er nog steeds aangeraden om na het starten van de behandeling op regelmatige tijdstippen de leverfunctie na te kijken.

### Farmacologische interacties:

Een farmacologische interactie is mogelijk met substraten van het CYP2C8 leverenzym (vooral met paclitaxel, dat het metabolisme van rosiglitazon inhibeert) voor rosiglitazon.

### Contra-indicaties:

Leverinsufficiëntie en ernstige nierinsufficiëntie zijn contra-indicaties. In België is associatie met insuline gecontra-indiceerd, omdat er onvoldoende gegevens voorhanden zijn, en omwille van de toegenomen neiging tot vochtretentie bij deze combinatie.

Ernstig hartfalen is een contra-indicatie, evenals zwangerschap en borstvoeding (omwille van onvoldoende gegevens).

### Productgebonden eigenschappen:

Er zijn twee glitazonen op de markt in België: pioglitazon en rosiglitazon. De effecten zijn vergelijkbaar. Bij pioglitazon zijn de gunstige effecten op lipiden meer uitgesproken en bij rosiglitazon is de preservatie van de  $\beta$ -cel meer bestudeerd.

## **Sulfonylurea's**

### Werkingsmechanisme:

Hun voornaamste antidiabetische activiteit oefenen ze uit door de bètacellen van de pancreas te stimuleren tot insulinesecretie. Hun werking vereist dus nog de mogelijkheid van een zekere endogene insulineproductie.

### Indicaties<sup>5</sup>:

Behandeling van type-2 diabetes bij de volwassene waarbij niet-medicamenteuze maatregelen niet volstaan om het glykemisch evenwicht te bewaren.

Ze vormen een eerste keuze bij de niet-obese patiënt.

Ze kunnen worden gebruikt in monotherapie samen met niet-medicamenteuze maatregelen of geassocieerd aan biguaniden, glitazonen, acarbose of insuline.

Onderlinge associaties tussen verschillende sulfamiden of met gliniden hebben geen zin.

### Farmacokinetiek:

Tussen de moleculen zijn er verschillen in plasmahalfwaardetijd, levermetabolisatie, nierexcretie en penetratie van de bètacellen. Dit kan het risico van iatrogene hypoglykemie beïnvloeden. Het is niet eenvoudig het klinisch belang van dergelijke verschillen te beoordelen omdat betrouwbare vergelijkende studies ontbreken en omdat de farmacokinetiek dikwijls complex is. Voor glibenclamide lijken bepaalde eigenschappen (actieve metaboliet, penetratie in de bètacel) verantwoordelijk voor een hoger risico van hypoglykemie ten opzichte van de andere sulfamiden. Dit is vooral van belang voor de kwetsbare populatie van gepolymediceerde bejaarden.

### Dosering:

De dosis zal geleidelijk worden opgedreven, waarbij de hoogste dosis 's morgens zal worden gegeven.

De inname gebeurt best 20 à 30 minuten vóór de maaltijd aangezien voedsel de absorptie van de meeste sulfamiden vertraagt en hierdoor een betere glykemiecontrole kan worden verkregen.

Het aantal innamen over de dag kan variëren van 1 tot 3 volgens de dagdosis en de gebruikte molecule.

### Medicamenteuze interacties:

- verlaging hypoglykemiërend effect bij gelijktijdig gebruik van fenothiazinen, rifamycine, aminoglutethimide.

- verhoging hypoglykemiërend effect bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-antagonisten, chlooramfenicol, cimetidine, coumarine, fibraten, azoolderivaten, MAO-remmers, NSAID's, fenylbutazon.

Algemeen is het niet eenvoudig de klinische relevantie van deze interacties te beoordelen, maar omdat het vaak gaat om gepolymediceerde patiënten van hoge leeftijd en met co-morbiditeit is voorzichtigheid toch altijd aangewezen.

### Ongewenste effecten:

Eenzijds zijn er de ongewenste effecten eigen aan de werking. Hieronder vallen het risico van gewichtstoename en het risico van hypoglykemie.

De gewichtstoename treedt meestal op tegen het einde van het eerste jaar behandeling en de toename bedraagt meestal enkele kilogrammen. Dit ongewenste effect blijft gedurende langere tijd behouden.

Het risico van hypoglykemie is ernstiger en is vooral bij de langwerkende producten te vrezen. Vooral bij glibenclamide is dit beschreven. Dit risico wordt vergroot door de dosis van het hypoglykemiërende sulfamide te snel op te drijven (vooral bij het starten van de behandeling), door onregelmatig eten of alcoholinname, door nierinsufficiëntie en leverinsufficiëntie en tenslotte door medicamenteuze interacties (cf. boven). Bejaarden zijn extra kwetsbaar voor deze hypoglykemie. Voor de behandeling van een eventueel coma door deze hypoglykemie zal men geen glucagon gebruiken. Een ziekenhuisopname met intraveneuze glucosebehandeling gedurende voldoende lange tijd is noodzakelijk.

Anderzijds zijn er de ongewenste effecten door overgevoeligheid of reacties typisch voor bepaalde moleculen.

Zelden is er een overgevoeligheidsreactie. Erythema multiforme bij tot 3 % van de patiënten. Bloeddyscrasie is zeldzaam evenals cholestase. Cardiotoxiciteit die destijds werd beschreven naar aanleiding van de UGDP (University Group Diabetes Program) werd nooit bevestigd en lijkt onwaarschijnlijk.

### Contra-indicaties:

Zwangerschap of lactatie zijn contra-indicaties voor hypoglykemiërende sulfamiden.

Ook bij patiënten met ernstige lever- of nierfunctiestoornissen worden deze middelen best niet gebruikt.

Bij een heelkundige ingreep of een acute ernstige ziekte is het aanbevolen de sulfamiden tijdelijk te vervangen door insuliner therapie die zich beter leent om de dosis aan te passen en aldus een ketoacidose of coma te vermijden tijdens deze metabool instabiele periode.

### Productgebonden eigenschappen:

Tussen de verschillende hypoglykemiërende sulfamiden is er weinig verschil in metabole werkzaamheid. Het heeft geen zin op een ander sulfamide over te schakelen als een eerste niet werkzaam blijkt.

Een criterium voor het kiezen van een sulfamide is het risico van hypoglykemie dat vooral hoger is bij 65-plussers, nier- of leverinsufficiëntie, alcoholisme, slechte voeding of co-morbiditeit.

Vooral middelen met een lange werkingsduur geven een verhoogde kans tot ernstige hypoglykemie. Dit geldt in het bijzonder voor glibenclamide.

Middelen met een lange werkingsduur (glibenclamide en glimepiride) kunnen (ook aan maximale dosis) in slechts één inname 's ochtends worden genomen. Ook een vorm met vertraagde vrijstelling van gliclazide kan in slechts één inname 's ochtends worden genomen.

## **Gliniden**

### Werkingsmechanisme:

Hoewel de gliniden op andere receptoren inwerken dan de hypoglykemiërende sulfamiden, is het werkingsmechanisme op de insulinesecretie gelijkaardig.

### Indicaties:

Behandeling van type-2 diabetes bij de volwassene waarbij niet-medicamenteuze maatregelen niet volstaan om het glykemisch evenwicht te bewaren.

Ze kunnen worden gebruikt in monotherapie samen met niet-medicamenteuze maatregelen, of geassocieerd aan biguaniden. Associatie aan de glitazonen wordt onderzocht, maar is niet officieel erkend.

Associatie aan hypoglykemiërende sulfamiden is niet zinvol aangezien beide groepen hetzelfde werkingsmechanisme hebben en hierdoor alleen het risico van hypoglykemie nog zal toenemen.

### Farmacokinetiek:

Het repaglinide wordt snel geabsorbeerd via de gastro-intestinale tractus met een biodisponibiliteit van ongeveer 60 %. De plasmaconcentratie stijgt snel om een maximum te bereiken 1 uur na de inname. Deze concentratie zal weer snel dalen gezien de halfwaardetijd van ongeveer 1 uur. Het is sterk gebonden aan plasma-eiwitten (98 %). Het wordt bijna volledig in de lever gemetaboliseerd in metabolieten die geen klinisch belangrijk hypoglykemisch effect hebben. De excretie gebeurt hoofdzakelijk biliair en voor minder dan 8 % renaal. Bij ernstig lever- of nierlijden en bij bejaarden worden soms verhoogde plasmaconcentraties waargenomen. Voorzichtigheid is geboden bij deze groepen in verband met de aanpassing van de dosis.

### Dosering:

Het repaglinide is momenteel het enige glinide dat in de handel is in België.

Het is verkrijgbaar aan verschillende dosissen van 0,5 mg, 1 mg en 2 mg. Er wordt gestart met 0,5 mg vóór elke maaltijd bij patiënten die nog geen antidiabetica namen. Bij overschakelen van een ander antidiabeticum start men met 1 mg.

De dosis wordt in functie van de glykemiecontrole geleidelijk opgedreven met een maximale dosis van 16 mg (4 x 4 mg).

### Medicamenteuze interacties:

Er werden geen klinisch relevante medicamenteuze interacties vastgesteld in farmacokinetische studies. Toch blijft waakzaamheid geboden zoals bij de hypoglykemiërende sulfamiden.

### Ongewenste effecten:

Het belangrijkste ongewenste effect is het risico van hypoglykemie. Dit treedt voornamelijk op bij overdosering, bij te weinig voedselinname, ongewone fysieke inspanningen of bij gelijktijdige inname van andere geneesmiddelen (bètablokkers, ACE-remmers, metformine, ...). Uit vergelijkende studies blijkt het risico van hypoglykemie voor repaglinide kleiner dan voor glibenclamide.

Andere ongewenste effecten zijn gastro-intestinale ongemakken en zelden verhoging van de leverenzymen.

### Contra-indicaties:

Repaglinide is zoals de hypoglykemiërende sulfamiden te mijden tijdens de zwangerschap en bij lactatie.

Voorzichtigheid is ook geboden bij patiënten met ernstige lever- of nierfunctiestoornissen.

### Productgebonden eigenschappen:

Repaglinide werkt sneller en minder lang dan de hypoglykemiërende sulfamiden. Het moet worden ingenomen vlak vóór iedere maaltijd en mag niet worden ingenomen als een maaltijd wordt overgeslagen. Door deze eigenschappen is een flexibeler levensstijl van de patiënt mogelijk.

## **Acarbose**

### Werkingsmechanisme:

Acarbose is een remmer van de intestinale  $\alpha$ -glucosidasen en remt op die manier de intestinale absorptie van bepaalde suikers.  $\alpha$ -glucosidasen zijn hydrolase enzymen die instaan voor het klieven van de niet-absorbeerbare oligo- en disachariden in monosachariden die dan snel worden geabsorbeerd uit de gastro-intestinale tractus.

Oraal toegediend voor de maaltijd geeft acarbose een vertraging in de vertering van disachariden (zoals sucrose), dextrinen en zetmelen. Dit heeft voor gevolg dat een grotere hoeveelheid koolhydraten in de dikkarm terechtkomt waar het wordt gefermenteerd en gemetaboliseerd tot korte vetzuurketens door de microflora van het colon. Die korte vetzuurketens worden in het colon geabsorbeerd zodat geen substantieel verlies aan energie via de faeces optreedt. Acarbose is erg specifiek voor  $\alpha$ -glucosidasen, zodat  $\beta$ -glucosidasen, zoals lactasen, niet worden geïnhibeerd. Lactose intolerantie is hier dus geen klinisch probleem.

Door het werkingsmechanisme van de  $\alpha$ -glucosidasen zal hoofdzakelijk de postprandiale hyperglykemie worden verlaagd. Net zoals de biguaniden kan men ze dus rangschikken bij de antihyperglykemiërende eerder dan bij de hypoglykemiërende orale antidiabetica. In monotherapie geven ze immers nooit aanleiding tot hypoglykemie.

Door het werkingsmechanisme is het begrijpelijk dat acarbose bij sommige individuen aanleiding zal geven tot intestinale flatulentie en een lossere stoelgang. Acarbose wordt slechts voor 2% als werkzaam product geabsorbeerd. De rest wordt uitsluitend in de gastro-intestinale tractus gemetaboliseerd, vooral door de darmflora, in mindere mate door de verteringsenzymen. Men vindt geen significante veranderingen in de diverse bloedlipidenfracties onder een behandeling met acarbose.

#### Indicaties:

Behandeling van type-2 diabetes bij de volwassene waarbij niet-medicamenteuze maatregelen niet volstaan om het glykemisch evenwicht te bewaren. Vooral als de postprandiale glykemie moeilijk onder controle is te brengen. Het kan ook worden toegepast bij niet-diabetische personen die last hebben van reactieve (postprandiale) hypoglykemie.

Door zijn veilig profiel qua kans op hypoglykemie is acarbose voor sommige diabetologen de eerste keuze behandeling van type 2 diabetes bij ouderen. De hogere prijs, de noodzaak om het meermaals per dag in te nemen en de gastro-intestinale bijwerkingen zijn de voornaamste redenen die het voorschrijven ervan – althans in ons land - erg beperkt houden.

#### Dosering:

Acarbose wordt het best verdragen wanneer men start met een lage dosis: 25-50 mg, éénmaal daags bij het begin van de maaltijd. Over 6-8 weken wordt de dosis geleidelijk aan opgedreven tot een maximum van driemaal daags 100 mg, bij de drie hoofdmaaltijden. Bij personen met een lichaamsgewicht van minder dan 60 kg overschrijdt men best niet een totale dagdosis van 150 mg. Bij ouderen is 25 mg per maaltijd meestal voldoende als het koolhydraatgehalte van de maaltijd niet te hoog is. In sommige klinische studies werd via titratie soms een maximale dosis ingevoerd van 3 maal 300 mg/dag.

#### Medicamenteuze interacties:

- verlaging hypoglykemiërend effect bij gelijktijdig gebruik van laxativa, pancreatine
- verhoging hypoglykemiërend effect bij gelijktijdig gebruik met neomycine

#### Ongewenste effecten:

Bij zowat de helft van de patiënten verwekt acarbose op dosis-afhankelijke wijze flatulentie en lossere stoelgang. Manifeste dieetfouten, in casu de inname van te veel koolhydraten, verhogen de kans hierop evenals de intensiteit ervan.

Er zijn tot op heden met de gebruikte dosering geen deficiënties beschreven die zouden te wijten zijn aan malabsorptie van oligo-elementen.

In monotherapie verwekt acarbose geen hypoglykemie. In combinatie met preparaten die wel hypoglykemie kunnen veroorzaken (insuline, sulfonyleurea) moet wel met die mogelijkheid rekening worden gehouden. In dergelijke gevallen is het evident dat men de hypoglykemie niet kan corrigeren door het extra toedienen van sucrose (= disacharide) vermits die door de acarbose niet kan worden omgezet tot glucose. Men moet bij hypoglykemie hier dus altijd extra glucose (druivensuiker) geven.

#### Contra-indicaties:

Acarbose is te mijden tijdens de zwangerschap en bij lactatie uit voorzorg.

Voorzichtigheid is geboden bij darmlijden gepaard met duidelijke spijsverterings- en absorptiestoornissen.

Met acarbose zijn uitgebreide lange-termijn studies verricht in dierexperimentele modellen en ook lange termijn klinische studies bij de mens. Tot op heden zijn geen toxische systeembijwerkingen gezien. Dit houdt allicht verband met het feit dat acarbose slechts voor een heel klein gedeelte (2%) in de darm wordt geabsorbeerd.

**Tabel 7.** Overzicht van de verschillende producten:

Product / dosering / toedieningsweg	Merknaam/ verpakking	Wanneer innemen	Kost/dag <sup>1</sup>	Interacties
<b>SULFONYLUREA</b>				
Glibenclamide 2,5 – 10 mg	Bevoren 100 tabl. (deelb.) à 5 mg	1 à 2 maal per dag	0,11 – 0,46 €	verlaging hypoglykemiërend effect bij gelijktijdig gebruik van aminoglutethimide, fentothiazinen, rifamycine verhoging hypoglykemiërend effect bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-antagonisten, chlooramfenicol, coumarine, fibraten, azoolderivaten, MAOI's, NSAID's, fenylbutazon
	Daonil 30 tabl. (deelb.) à 5 mg 100 tabl. (deelb.) à 5 mg		0,13 – 0,51 € 0,11 – 0,46 €	
	Euglucon 100 tabl. (deelb.) à 5 mg		0,11 – 0,46 €	
Gliclazide 40 – 320 mg	Diamicron 20 tabl. (deelb.) à 80 mg 60 tabl. (deelb.) à 80 mg	1 à 2 maal per dag	0,11 – 0,97 € 0,11 – 0,89 €	
	Merck-Gliclazide 60 tabl. (deelb.) à 80 mg		0,09 – 0,66 €	
Gliclazide - vertraagde vrijstelling 30 – 120 mg	Uni-diamicron 56 tabl. à 30 mg	1 maal per dag	0,23 – 0,92 €	
Glimepiride 1 – 6 mg	Amarylle 30 tabl. (deelb.) à 2 mg	1 maal per dag	0,17 – 1,02 €	
Glipizide 2,5 – 10 mg	Glibenese 100 tabl. (deelb.) à 5 mg	2 x per dag 15 min. v. d. maaltijd; bij één inname 15 min. v. h. ontbijt	0,1 – 0,4 €	
	Minidiab 30 tabl. (deelb.) à 5 mg 90 tabl. (deelb.) à 5 mg		0,11 – 0,49 € 0,1 – 0,4 €	
Gliquidon 15 – 60 mg	Glurenorm 40 tabl. (deelb.) à 30 mg 100 tabl. (deelb.) à 30 mg	2 x per dag 15 min. v. d. maaltijd; bij één inname 15 min. v. h. ontbijt	0,11 – 0,43 €	
			0,09 – 0,34 €	
<b>GLINIDEN</b>				
Repaglinide 0,5 – 4 mg	Novonorm 120 tabl. à 0,5 mg	In verdeelde dosis onmiddellijk voor de maaltijd; GEEN maaltijd, GEEN inname	0,22 – 1,86 €	
	120 tabl. à 1 mg		0,11 – 0,92 €	
	120 tabl. à 2 mg		0,06 – 0,46 €	

<b>BIGUANIDEN</b>					
Metformine 1 – 1,7 g	Metformax	40 tabl. (deelb.) à 850 mg 120 tabl. (deelb.) à 850 mg	NIET op een nuchtere maag, tijdens of na de maaltijd; indien dosis > 850 mg meerdere innamen	0,1 – 0,2 € 0,09 – 0,14 €	alcohol verhoogt risico van melkzuuracidose en hypoglykemie verhoging hypoglykemiërend effect bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-antagonisten, cimetidine, MAOI's, octreotide
	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 €	
<b>GLITAZONEN</b>					
Pioglitazon 15 – 30 mg	Actos	28 tabl. à 15 mg 28 tabl. à 30 mg	1 of 2 tabletten per dag in één inname 's morgens	1,43 – 2,89 € 1,03 – 2,09 €	Niet samen gebruiken met insuline gezien het risico van hartfalen dan toeneemt.
Rosiglitazon 4 – 8 mg	Avandia	28 tabl. à 4 mg 28 tabl. à 8 mg		1,34 – 2,69 € 0,97 – 1,93 €	
<b>ACARBOSE</b>					
Acarbose 75 – 300 mg	Glucobay	120 tabl. à 50 mg 60 tabl. (deelb.) à 100 mg	Één inname bij elke maaltijd	0,66 – 1,3 € 0,49 – 0,97 €	verlaging hypoglykemiërend effect bij gelijktijdig gebruik van laxativa en pancreatine verhoging hypoglykemiërend effect bij gelijktijdig gebruik met neo-mycine
<b>COMBINATIEPREPARATEN</b>					
Glibenclamide + Metformine 2,5 – 30 mg glibenclamide en 500 tot 3000 mg metformine	Glucovance	120 tabl. glibenclamide 2,5 mg en metformine 500 mg 120 tabl. glibenclamide 5 mg en metformine 500 mg	1 of 2 tabletten 1 tot 3 maal per dag	0,18 – 1,09 €	zie glibenclamide en metformine

<sup>1</sup> In de kolom prijs komt het eerste bedrag overeen met de prijs van de lage onderhoudsdosis en het tweede bedrag met de prijs van de hoge onderhoudsdosis.

**Tabel 8.** Vergelijking van de verschillende klassen van orale antidiabetica:

<b>Sulfonylureas</b>	<b>Gliniden</b>	<b>Biguaniden</b>	<b><math>\alpha</math>-glucosidase inhibitoren</b>	<b>Glitazonen</b>
<b>Actiemechanisme</b>				
Verhoogde pancreatische insulinesecretie	Verhoogde pancreatische insulinesecretie	Verminderde hepatische glucoseproductie	Verminderde absorptie van koolhydraten in de darm	Verhoogde perifere glucose beschikbaarheid
<b>Voordelen</b>				
goed gekend duidelijk bewezen effect op glykemieregeling (intermediair eindpunt, <b>niveau I a</b> ) verlaagt het microvasculair risico ( <b>niveau I b</b> )	bewezen effect op glykemie (intermediair eindpunt; <b>niveau I a</b> ) 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 ( <b>niveau I b</b> ) bewezen daling van totale mortaliteit, acuut myocard infarct en diabetes gerelateerd overlijden ( <b>niveau I b</b> ) Geen verschil met HbA <sub>1c</sub> daling met sulfonylurea ( <b>niveau II</b> )	bewezen effect op glykemieregeling (intermediair eindpunt; <b>niveau I a</b> ) verminderd vooral de postprandiale glykemie geen hypoglykemie in monotherapie	geen hypoglykemie in monotherapie bewezen effect op de glykemieregeling (intermediair eindpunt, <b>niveau I a</b> )



<b>Sulfonylureas</b>	<b>Gliniden</b>	<b>Biguaniden</b>	<b><math>\alpha</math>-glucosidase inhibitoren</b>	<b>Glitazonen</b>
<b>Nadelen</b>				
hypoglykemie gewichtstoename	hypoglykemie gewichtstoename geen langetermijnsgegevens kostprijs	lactaatacidose (zeldzaam) gastro-intestinale problemen verschillende tegenindicaties	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
<b>Ongewenste effecten</b>				
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	gastro-intestinale klachten (flatulentie, meteorisme, darmkrampen en diarree)	hypoglykemie hoofdpijn gewichtstoename hartfalen leidend tot oedeem gastro-intestinale klachten milde anemie
<b>Contra-indicaties</b>				
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 dehydratie 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)	zwangerschap en borstvoeding inflammatoir darmlijden, leverlijden	zwangerschap hartfalen let op bij patiënten met gestoorde leverfunctie

## b) Farmacologische preventie

In het vorige hoofdstuk werd de niet-farmacologische preventie van diabetes beschreven. Bij deze groep risicopatiënten werden ook farmacologische maatregelen nagekeken in de preventie van diabetes.

### - METFORMINE

In de bovengenoemde DPP-studie (9) bij 3.234 patiënten met een verhoogd risico van diabetes type 2, blijkt dat een behandeling met metformine (2x850 mg/d!!!) het aantal nieuwe gevallen van diabetes type 2 vermindert met 31% ten opzichte van de placebogroep. (over een periode van 3 jaar). (NNT=14 over 3 jaar) (**niveau I b**). Tijdens deze studie was er in de met metformine behandelde groep na 3 jaar een gewichtsreductie van 2,0 kg t.o.v. placebo. (**niveau I b**). In de metformine groep waren echter wel meer ongewenste gastro-intestinale effecten dan in de placebo groep. (**niveau I b**) Uit deze studie blijkt echter ook dat de combinatie van dieet plus matige fysieke inspanning, nog meer effectief was in het verlagen van het risico dan de farmacologische behandeling met metformine.

### - ACARBOSE (wordt in België niet terugbetaald)

Uit de "STOP-NIDDM" (12) studie (sponsor = Bayer; methodologische problemen: studie zonder ITT: niet alle gerandomiseerde patiënten werden geïncludeerd) blijkt dat bij een behandeling met acarbose in vergelijking met placebo (1.368 obese patiënten met een gestoorde glucosetolerantietest gedurende gemiddeld 3,3 jaar behandeld met 100 mg acarbose 3 x per dag of placebo) de incidentie van diabetes 25% lager is. Over deze periode van drie jaar zijn er significant meer patiënten in de groep met gestoorde glucosetolerantie die onder acarbose behandeling terug een normale glucosetolerantie hebben. Op het einde van de studie was er in de acarbose groep 0.5 kg gewichtsreductie ten opzicht van de placebo groep.

Uitval omwille van ongewenste effecten was hoger in de acarbosegroep. (20%). Na het stoppen van de behandeling met de studiemedicatie hadden de patiënten uit de acarbose-arm een verhoogde incidentie van het ontwikkelen van diabetes, in vergelijking met de placebogroep. Met acarbose kan de diagnose van diabetes dus worden uitgesteld, maar na het staken van de behandeling verdwijnt het effect. Een vervolgstudie op deze "STOP-NIDDM" studie rapporteerde een gunstig effect op cardiovasculaire eindpunten, doch er zijn hier zoveel methodologische opmerkingen over geformuleerd dat dit gegeven zeker niet betrouwbaar is. (**niveau II**)

## Aanbevelingen:

- **Niet medicamenteuze preventie** (gewichtsverlies en fysieke inspanningen) bij risicogroepen **verdient de voorkeur** (NNT = 7 over 3 jaar; patiënten met IGT) (**niveau II**)
- Bij 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

#### Metformine en sulfonyleurea:

Uit de UKPDS-33 studie kan besloten worden dat **bij niet-obese diabetici** een intensieve behandeling met **sulfonyleurea** (of met insuline) gedurende 10 jaar een gunstig effect heeft op het HbA<sub>1c</sub> in vergelijking met dieet alleen. Er is ook een effect op de combinatie van alle diabetes-gerelateerde eindpunten en op microvasculaire eindpunten, maar niet op macrovasculaire eindpunten noch op mortaliteit. (**niveau I b**) Uit het UKPDS-onderzoek blijkt het gunstig effect van hypoglykemiërende sulfamiden aan te houden over een periode van 10 jaar. Tot nu toe is er dus geen bewijs dat chronische stimulatie leidt tot uitputting van de  $\beta$ -cel.(13)

Bij diabetespatiënten (al dan niet met overgewicht) gaat een behandeling met metformine in vergelijking met placebo gepaard met een lager HbA<sub>1c</sub> en lagere nuchtere glykemies (intermediaire eindpunten, **niveau I a**); er is bij deze therapie geen effect op het lichaamsgewicht (**niveau I a**). (14)

#### Metformine: Invloed op het HbA<sub>1c</sub>:

Behandeling van diabetespatiënten gedurende 1,5 tot 36 maanden met 1500 tot 3000 mg/dag metformine resulteerde in een absolute reductie van het HbA<sub>1c</sub> met 0,9% (95%CI -1,1 tot -0,7%) ten opzichte van placebo (14).

Diabetes patiënten met overgewicht die 1700 tot 2550 mg/dag metformine kregen hadden na 10 jaar een HbA<sub>1c</sub> van 7,4% vergeleken met 8,0% bij patiënten behandeld met alleen dieet (15).

#### Sulfonyleurea: Invloed op het HbA<sub>1c</sub>

Intensieve behandeling met sulfamiden en dieet resulteert na 10 jaar in een HbA<sub>1c</sub> van 7% (gemiddeld 0,1% reductie) versus 7,9% (gemiddeld 0,8% toename) bij behandeling met uitsluitend dieet. De winst voor HbA<sub>1c</sub> van een intensieve behandeling met dieet versus dieet alleen was dus 0,9% (13).

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**) (15)

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 (12). (**niveau I b**) (15)

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

Bij diabetespatiënten (al dan niet met overgewicht) is er geen verschil in werkzaamheid met betrekking tot de glykemie tussen behandeling met metformine en hypoglykemiërende sulfamiden. Metformine geeft wel een grotere reductie van het gewicht (gemiddelde gewichtsafname 1,2 kg – bij een studieduur van 1,5 tot 36 maanden) dan een therapie met sulfonyleurea (gemiddelde gewichtstoename van 1,7 kg). (**niveau I a**) (16)

## **Acarbose:**

In vergelijking met placebo is er een verbetering van de glykemieregeling met een therapie met acarbose in vergelijking met placebo, zowel wat betreft HbA<sub>1c</sub>, nuchtere glykemie, postprandiale glykemie. (**niveau I a**). Op korte termijn heeft acarbose geen effecten op het lipidenprofiel en het lichaamsgewicht. (**niveau I a**). Acarbose gaat wel duidelijk gepaard met meer bijwerkingen (flatulentie en diarree). (**niveau I a**)

Er is een beter effect van glibenclamide versus acarbose op het HbA<sub>1c</sub> en op de nuchtere glykemie, maar niet op de postprandiale glykemie (één uur na de maaltijd). (**niveau I b**).

### Inloed op het HbA<sub>1c</sub>:

Behandeling met acarbose (tot 3 maal 300mg/dag) gedurende 16-24 weken resulteert gemiddeld in een daling van het HbA<sub>1c</sub> met 0,06 tot 0,77% ten opzichte van de baseline dit in vergelijking met de placebo waar het daalt tot 0,27% of stijgt tot 0,53% ten opzichte van de baseline (17, 18, 19, 20, 21, 22, 23).

Ook na 1 jaar behandeling met acarbose (tot 3 maal 200mg/dag ) werd in één studie een daling van het HbA<sub>1c</sub> vastgesteld van 0,9% ten opzichte van de baseline (24).

## **Glitazonen:**

Diabetespatiënten behandeld met rosi- en pioglitazone hebben in vergelijking met placebo een betere glykemieregeling, gemeten via HbA<sub>1c</sub> en nuchtere glykemie. Rosiglitazone (aan 30 mg/dag) samen met dieet geeft ook een lager HbA<sub>1c</sub> en nuchtere glykemie dan dieet alleen (**niveau I a**).

Pioglitazon heeft een vergelijkbaar effect op de glykemieregeling als metformine. (**niveau I b**)

### Inloed op het HbA<sub>1c</sub>:

Rosiglitazon: Behandeling met rosiglitazone 4 of 8 mg/dag gedurende 26 weken resulteert vergeleken met placebo in een daling van het HbA<sub>1c</sub> (een daling van minimaal 0,3% en maximaal 1,5% ten opzichte van de baseline voor rosiglitazon en een stijging van 0,9 % t.o.v. de baseline voor de placebo) (25)(26). De omvang van deze daling is dosisafhankelijk.

Voor het effect op kortere termijn zijn de resultaten niet eenduidig.(27, 28)

Pioglitazon: Bij patiënten met een gemiddelde HbA<sub>1c</sub> <10% bij aanvang van de studie resulteert behandeling met pioglitazone 30 of 45 mg/dag gedurende 26 weken vergeleken met placebo in een daling van het HbA<sub>1c</sub> (winst van 0,8% tot 1,8% ten opzichte van de baseline en een winst van 2-3% ten opzichte van placebo indien geen dieet wordt toegepast) (29). In combinatie met een diabetesdieet is de winst van pioglitazon 30 mg/dag ten opzichte van placebo 0,71% (30). Voor doseringen van 7,5 of 15 mg/dag is geen effect aangetoond.

Bij patiënten met een gemiddelde HbA<sub>1c</sub> >10% bij aanvang van de studie resulteert behandeling met pioglitazon gedurende 16 weken (30mg /dag) (31) of 26 weken (15 of 30 of 45 mg /dag) (32) in een daling van het HbA<sub>1c</sub> (winst ten opzichte van placebo 1-1,6%)

## Gliniden:

Repaglinide geeft bij diabetespatiënten een betere glykemiecontrole (HbA<sub>1c</sub> en nuchtere glykemie) dan placebo. (**niveau I a**; ref: 33 en 34)

Repaglinide heeft een vergelijkbaar effect op de glykemieregeling in vergelijking met glyburide en glibenclamide, en mogelijk een belangrijker effect dan glizipide. (niveau onduidelijk)

### Invloed op het HbA<sub>1c</sub>:

Repaglinide: De behandeling met een getitreerde dosis van 0,25 tot 8 mg 3 maal per dag gedurende 20 weken resulteert in vergelijking met placebo in een relatief lagere HbA<sub>1c</sub> (-1,8%) bij diabeten die voordien al dan niet met orale antidiabetica werden behandeld (33).

Behandeling met 1 of 4 mg 3 maal per dag gedurende 24 weken resulteert in vergelijking met placebo in een relatief lagere HbA<sub>1c</sub> (-2,1% voor 1 mg repaglinide en -1,9% voor 4 mg) bij diabeten die voordien al dan niet met orale antidiabetica werden behandeld. Bij de subgroep van patiënten die voordien met orale antidiabetica werden behandeld bedraagt het verschil -1,87% voor repaglinide 1 mg/dag en -1,85% voor 4 mg/dag (34).

## 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<sub>1c</sub> dat nagestreefd moet worden is < 7 %. (**niveau III**)
- Bij patiënten met overgewicht (>120% ideale gewicht, BMI>27 kg.m<sup>-2</sup>) 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<sub>1c</sub> van minder dan 7% nagestreefd te worden. De behandeling dient snel aangepast te worden indien dit streefdoel niet gehaald wordt. (**niveau III**)

## Combinatietherapie

Van zodra de glykemieregeling onvoldoende is en een verbetering niet bereikt kan worden door aanpassing van de voeding en lichaamsbeweging is een intensifiëring van de medicale therapie aan de orde. Voor de glykemieregeling kan men het streefdoel van een HbA<sub>1c</sub>-waarde lager dan 7% vooropstellen. Laksheid in het bereiken van dit streefdoel is te vermijden.

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 orale antidiabetica in monotherapie over te schakelen naar combinatietherapie.

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, die in de praktijk ook de meest gebruikte is.

Het combineren van de verschillende klassen van perorale middelen onderling of met insuline is vanuit fysiopathologisch standpunt zinvol, met uitsluiting van de combinatie van twee sulfonyleurea of een sulfonyleureum met een glinide, daar deze twee klassen een gelijkaardig werkingsmechanisme hebben. Deze laatste combinaties worden dan ook afgeraden.

Alle andere combinaties van twee perorale middelen zijn beproefd op de korte termijn en hebben een in deze omstandigheden een bewezen gunstig **effect op de glykemieregeling** (intermediair eindpunt!). Een overzicht van deze studies vindt u in hieronder (tabel 9). De combinatie van een sulfonyleureum met metformin is de meest toegepaste en het meest kostenefficiënt.

Het is meest gebruikelijk en beproefd de eerst ingestelde monotherapie naar een maximale of maximaal getolereerde dosis te brengen vooraleer een tweede middel te associëren. Dit tweede middel wordt dan opgetitreerd tot een voldoende glykemieregeling wordt bereikt. Het lager doseren van de gecombineerde middelen of het de novo starten van een combinatie in lage dosis is vanuit fysiopathologisch standpunt niet onjuist maar minder gebruikelijk en niet beproefd in gerandomiseerde gecontroleerde studies.

Er is thans een preparaat beschikbaar op de Belgische markt met de combinatie van glibenclamide en metformin (Glucovance), die een lagere dan maximale dosering van de gecombineerde middelen toelaat.

Voor de lijst van de beschikbare producten wordt verwezen naar tabel 7.

Een drievoudige behandeling van perorale middelen is fysiopathologisch niet onjuist maar wat de combinatie sulfonyleurea/gliniden-metformine-glitazones betreft onvoldoende bestudeerd in klinische onderzoeken en dus nog experimenteel en daarom niet aan te bevelen in de gewone klinische praktijk. Zij is evenmin goedgekeurd door de EMEA. De drievoudige combinatie met acarbose wordt verder in dit hoofdstuk besproken (35).

Over de effecten van combinaties van perorale middelen op lange termijn, en meer bepaald op de **klinische eindpunten**, zijn de gegevens minder duidelijk of onbestaande.

In het rapport 34 van de UKPDS (15) over de combinatie van een sulfonyleureum met al dan niet metformine bleek deze combinatie te resulteren in een toegenomen risico van de diabetesgerelateerde en totale mortaliteit. Hiervoor is er geen goede fysiopathologische verklaring en de validiteit van deze studie is in vraag gesteld wegens de uitzonderlijk lage mortaliteit in de controlegroep. De auteurs van de studie besluiten dat deze gegevens verder onderzoek vragen. Er is tot heden echter geen verder onderzoek daarover gepubliceerd. In deze studie was er geen reductie van de diabetesgerelateerde complicaties, wellicht daar zij slechts 537 patiënten betrof, gevolgd over de termijn van 4 jaar, en de reductie van de HbA<sub>1c</sub> bij de met de combinatie behandelde patiënten slechts 0,5 % was ten opzichte van de controlegroep en er na drie jaar geen significant verschil in de HbA<sub>1c</sub>-waarde tussen de beide groepen meer bestond.

In het rapport 44 van de UKPDS (35) wordt de studie van de associatie van acarbose met o.a. sulfonylurea, metformine en de combinatie van deze perorale middelen gepubliceerd. Op de termijn van die jaar was er geen reductie van de klinische eindpunten. Men aanzag de bestudeerde populatie als te klein om hierover conclusies te kunnen trekken. De reductie van de HbA<sub>1c</sub>-waarde was in de acarbosebehandelde groep na een jaar 0,5 % ten opzichte van de controlegroep en op een intention-to-treatbasis slechts 0,2 %, gezien het grote aantal uitvallers.

Van de overige combinaties van perorale antidiabetica zijn er geen langetermijngegevens bekend.

**Dit wil dus zeggen dat men bij een combinatie van orale middelen zal moeten kiezen tussen de meest aangewende en wat de glykemieregeling betreft de meest kosteneffectieve behandeling (met name sulfonylureum en metformine), en de combinatie van het eerst gebruikte produkt (sulfonylureum/glinide of metformine) met een glitazone. De eerste combinatie ging in de UKPDS studie gepaard een verhoogde mortaliteit (zie hierboven) en voor de tweede combinatie zijn geen klinische gegevens bekend op lange termijn. De combinatie met een glitazone is trouwens veel duurder. Welke combinatie men zal aanwenden hangt dus af van welk gewicht men geeft aan deze thans beschikbare gegevens.**

De combinatie met insuline wordt in een volgend hoofdstuk besproken. Als de behandeling met een peroraal middel faalt, is naast de combinatie van perorale middelen onderling en met insuline, een behandeling met alleen insuline een mogelijke optie.

**Tabel 9.** Overzicht van de verschillende combinatietherapieën

	<b>Absolute reductie van het HbA<sub>1c</sub> of glykemie</b>	<b>Lipiden</b>	<b>Gewicht</b>	<b>Ongewenste effecten</b>	<b>Evidentie</b>
<b>Sulfonylurea + metformine vs. sulfonylurea</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Reductie HbA<sub>1c</sub> met 0,5 % over 4 jaar</li> <li>- geen verschil meer na 3 jaar</li> </ul>		geen gegevens		I b (1 studie)
<b>Acarbose + metformine vs. metformine</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- reductie HbA<sub>1c</sub> met 0,65 % op 24 weken</li> <li>- reductie HbA<sub>1c</sub> met 0,8 % op 1jaar</li> <li>- nuchtere glykemie: onduidelijke effect</li> <li>- postprandiale glykemie: duidelijk effect</li> </ul>	geen effect over 24 weken	geen effect over 24 weken	meer flatulentie	I a (2 studies)
<b>Acarbose + sulfonylurea vs. sulfonylurea</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- reductie HbA<sub>1c</sub> met 1 % op 12 weken (uitgangswaarde 10,6 %)</li> <li>- reductie HbA<sub>1c</sub> met 0,4 % op 24weken (uitgangswaarde 8%)</li> <li>- reductie HbA<sub>1c</sub> met 0,9% op 1 jaar</li> <li>- nuchtere glykemie: geen afname op korte termijn, wel op lange termijn</li> <li>- postprandiale glykemie: afname</li> </ul>	geen effect	minder gewichtstoename onder combinatie op korte termijn	flatulentie en diarree	I a (3 studies)
<b>Rosiglitazon + sulfamide vs. sulfamide</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- reductie HbA<sub>1c</sub> met 0,59 % voor 2 mg</li> <li>- reductie HbA<sub>1c</sub> met 1,03 % voor 4 mg</li> <li>- nuchtere glykemie: reductie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- geringe stijging tot. en LDL-chol.</li> <li>- geen effect op HDL-chol.</li> </ul>	geen gegevens	geen toename	I b (1studie)



	<b>Glykemie</b>	<b>Lipiden</b>	<b>Gewicht</b>	<b>Ongewenste effecten</b>	<b>Evidentie</b>
<b>Pioglitazon + sulfamide vs. sulfamide</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- reductie HbA<sub>1c</sub> met 0,9 % voor 15 mg</li> <li>- reductie HbA<sub>1c</sub> met 1,3 % voor 30 mg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- dosisafhankelijke studie HDL-chol. (5% voor 15 mg, 12 % voor 30 mg)</li> <li>- geen invloed op tot. en LDL-chol</li> </ul>	dosisafhankelijke toename (1,9 kg voor 15 mg, 2,9 kg voor 30 mg)	vaker oedeem met de combinatie	I b (1 studie)
<b>Rosiglitazon + metformine vs. metformine</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- reductie HbA<sub>1c</sub> met 0,56 tot 1 % voor 4 mg</li> <li>- reductie HbA<sub>1c</sub> met 0,78 tot 1,5 % voor 8 mg</li> <li>- nuchtere glykemie: dosisafhankelijk effect op nuchtere glykemie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- geringe stijging tot. en HDL-chol</li> <li>- geringe stijging LDL-chol aan 8 mg/d</li> </ul>	geen gegevens	geen gegevens	I a (2 studies)
<b>Pioglitazon + metformine vs. metformine</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- reductie HbA<sub>1c</sub> met 0,83 % met 30 mg</li> <li>- nuchtere glykemie: reductie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- geen effect op tot. en LDL-chol.</li> <li>- stijging HDL-chol.</li> </ul>	geen gegevens	geen gegevens	I b (1 studie)
<b>Repaglinide + metformine 1,8 g/d) vs. monotherapie bij therapienaïeve patiënten</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- reductie HbA<sub>1c</sub>: 1,4 % voor dosis opgetitreerd van 1,5 tot 12 mg bij therapienaïeve patiënten, HbA<sub>1c</sub>- reductie onder monotherapie: 0,3 % voor metformine, 0,4 % voor repaglinide</li> <li>- nuchtere glykemie: daling t.o.v. basiswaarde en monotherapie</li> </ul>	geen effect	toename met 3 kg t.o.v. voor starten elk p.o. antidiabeticum	meer hypoglykemie t.o.v. monotherapie met een van beide middelen	I b (1 studie)

	<b>Glykemie</b>	<b>Lipiden</b>	<b>Gewicht</b>	<b>Ongewenste effecten</b>	<b>Evidentie</b>
<b>Nateglinide + metformine (3x500 mg) vs.. monotherapie bij therapie-naïeve patiënten</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- reductie HbA<sub>1c</sub> met 1,4 % voor combinatie. HbA<sub>1c</sub>-wijziging placebo +0,5, monotherapie nateglinide -0,5 %, metformine: -0,8 %</li> <li>- nuchtere glykemie: daling t.o.v. basiswaarde en monotherapie</li> </ul>	geen gegevens	geen gegevens	geen gegevens	I b (1studie)
<b>Meglinide + rosiglitazon (4x8mg) vs. monotherapie bij therapie-naïeve patiënten</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- reductie HbA<sub>1c</sub> met 0,8 %</li> <li>- nuchtere glykemie: daling</li> </ul>	geen verschil	toename met 2 kg	geen gegevens	I b (1 studie)

## Aanbevelingen

- Wanneer met een maximale monotherapie van perorale antidiabetica de HbA<sub>1c</sub> 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: sulfonylureum/glinide-metformine, sulfonylureum/glinide-glitazone en metformine-glitazone.
- De combinatie sulfonylureum-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 sulfonylurea/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.
- De combinatie van verschillende sulfonylurea of van een sulfonylureum en een glinide is onjuist. De drievoudige combinatie sulfonylureum/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<sub>1c</sub>-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)**

## 4. Zijn er interventies die de therapietrouw verbeteren?

Hoewel moeilijk te evalueren, wordt vaak geschat dat de therapietrouw bij 30 tot 50 % van alle patiënten faalt. 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.

Degelijk wetenschappelijk onderzoek naar therapietrouw is schaars o.a. door het gebrek aan een sluitende definitie en goede meetinstrumenten.

Van alle onderzochte en kwantificeerbare arts-, patiënt- en contactgebonden **variabelen** bleek tot heden geen enkele de therapietrouw op een goede wijze te kunnen voorspellen. Voor een aantal variabelen wordt, **zonder veel bewijzen**, de mogelijkheid van een verband gesuggereerd :

- de behandelingsduur;
- het aantal voorgeschreven geneesmiddelen;
- de behandelingskost (+ derde betalingsregeling);
- de frequentie van toediening (complexiteit van de therapie);
- onopgeloste bezorgdheden vanwege de patiënt betreffende de diagnose;
- het afwezig zijn van symptomen;
- de tijd tussen het nemen van een medicijn en het voelbare effect ervan;
- de angst voor ongewenste effecten;
- het geheel aan eigen ideeën en verwachtingen van de patiënt betreffende de geneesmiddelen en betreffende de geneeskunde in het algemeen;
- een niet optimale communicatie, voornamelijk bij oudere patiënten met geheugenstoornissen;
- patiënttevredenheid;
- duur van het interval tussen verwijzing en afspraak;
- lengte van de wachtlijsten.

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. En dit ondanks al de geleverde inspanningen en de gemaakte kosten. Deze strategieën kunnen bestaan uit:

### 1. Opvoeding en strategieën tot gedragswijziging

Belangrijk is eerst na te gaan welke kennis de patiënt reeds heeft verworven, om dan verdere informatie te kunnen geven op maat van de patiënt, rekening houdend met diens begripsvermogen. Informatie dient steeds te worden herhaald en de gegeven adviezen dienen steeds te worden getoetst op hun haalbaarheid.

Mogelijke strategieën :

- het informeren van de patiënt over ongewenste effecten, potentiële complicaties, mogelijke therapieën, de ziekte zelf. Informatie in verband met voorgeschreven geneesmiddelen kan worden herhaald bij de aflevering;
- een goede verbale communicatie;
- individuele counseling (geschreven informatie verhoogt wel de kennis en vermindert fouten in het medicatiegebruik, maar heeft uiteindelijk geen effect op therapietrouw);
- het zenden van herinneringsbrieven;
- patiënt die een afspraak heeft gemist, opnieuw uitnodigen;
- een strakke follow-up;
- gesuperviseerde zelfmonitoring;
- behaalde behandelingsuccessen belonen;
- het betrekken van de patiënt in het onderhandelen van zijn behandelingsdoelen;

- reduceren van de complexiteit van het behandelingsplan. (Dit leidt eigenlijk tot een dilemma: enerzijds hebben diabetes type-2 patiënten veel verschillende geneesmiddelen nodig om alle therapeutische doelen te bereiken en anderzijds verhoogt dit de kans op therapieontrouw door “te veel geneesmiddelen” (→ personaliseren));
- het aanpassen van de behandeling aan de levensgewoonten van de individuele patiënt;
- het gebruik van herinneringsmethoden;
- het aanmoedigen van familiale steun;
- het voorzien van feed-back naar patiënten.

## 2. Het responsabiliseren van de patiënt met betrekking tot zijn eigen behandeling (empowerment)

Binnen de arts-patiënt relatie worden vooreerst de eigen inzichten en verwachtingen van de patiënt over ziekte en gezondheid geëxploreerd. De houding van de arts jegens zijn patiënt en zijn capaciteiten om de bezorgdheden van de patiënt bloot te leggen en te respecteren, om begrijpelijke informatie ter beschikking te stellen en om empathisch te zijn (↔ paternalistisch), zijn daarbij van groot belang. Een paternalistische houding heeft namelijk als gevolg dat de patiënt zich onbegrepen voelt en dat de patiënt ervoor kiest niet over zijn problemen van ontrouw aan de voorgestelde therapie te spreken.

Indien patiënten gelijkwaardig betrokken worden in het beslissingsproces betreffende hun gezondheidszorgen, dan dienen artsen hun geëigende rol aan te passen van “**beslissing-nemer**” tot “**expert adviseurs**”. In een gezamenlijk beslissingsproces (shared-decision making) worden de prioritaire en individueel aangepaste behandeldoelstellingen bepaald. Tevens worden er dan afspraken gemaakt over realistische en haalbare verwachtingen die kunnen nageleefd worden.

In een toenemend “empowerment” wordt de patiënt geholpen om eigen, goede keuzes te maken met betrekking tot zijn behandeling.

Nochtans zal er bij elke patiënt een evaluatie gemaakt moeten worden in hoeverre hij zelf zijn “empowerment” kan ontwikkelen. Dat ligt voor iedere patiënt anders : sommige patiënten hebben daar duidelijk geen behoefte aan en laten belangrijke beslissingen liever over aan de arts zelf.

Een “**patient oriented**” model zorgt ervoor dat patiënten meer tevreden zijn over zichzelf, maar niet over de arts. Een arts die verantwoordelijkheid legt bij de patiënt, verlegt zijn deskundigheden, maar dat beantwoordt zeker niet altijd aan het verwachtingspatroon van de patiënt. Willen we voor de chronische begeleiding van patiënten een “patient centered care” verder uitbouwen, dan is dit wellicht pas echt te realiseren door het installeren van vaste relaties tussen artsen en patiënten

## 3. Gestructureerde zorg in multidisciplinair teamverband

De gebrekkige samenwerking tussen de intramurale diabetescentra en de eerste lijn leidt tot een versnippering van het zorgproces over de verschillende partners, zonder medeweten van elkaars werk. Dit wordt in België nog in de hand gewerkt door het bestaan van een ongelijkheid wat betreft de terugbetaling van specifieke diabeteszorgen zoals dieetadvies en diabeteseducatie.

Het werken na afspraak en in (multidisciplinair) teamverband geeft de patiënt een betere bewustwording van “zorgverlening” en kan de therapietrouw stimuleren.

Ook gestandaardiseerde GVO-pakketten en een gestructureerd diabetesdossier (toegankelijk voor alle betrokken zorgverleners) zouden kunnen bijdragen tot een betere therapietrouw.

Interdisciplinair overleg in de eerste lijn maakt taakafspraken mogelijk en zorgt ervoor dat alle betrokken zorgverleners dezelfde boodschap geven. Onderlinge terugkoppeling van gegevens i.v.m. therapietrouw kan bijdragen tot de resultaten.

Toch moet er ook voor gezorgd worden dat de keuzevrijheid van de patiënt gegarandeerd blijft. Een model dat mooi georganiseerd is, maar waar de patiënt weinig keuze heeft, boekt wellicht geen betere resultaten.

Voor bijkomende **praktische** strategieën in verband met therapietrouw zie **bijlage III**.

## 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 en moet door de overheid ondersteund worden. De terugbetaling van dieetadvies en podologie via de diabetespas is een stap in de goede richting. **(niveau III)**
- 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 zorgverstreker 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)**

## 5. Gebruik van insuline bij de behandeling van type 2 diabetes

### a) Algemeen

Om te beginnen enkele getallen over het gebruik van het gebruik van insuline bij patiënten met diabetes type 2:

- Na 6 jaar hebben 53 % van de patiënten die behandeld worden met een sulfonylureum, insuline nodig.
- Na 9 jaar hebben 80 % van de patiënten die behandeld worden met een sulfonylureum, insuline nodig.
- Patiënten hebben een HbA<sub>1c</sub> niveau van gemiddeld 10,4 %(36) bij het opstarten van insuline.

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 de vorige therapie 'faalt', met name als het HbA<sub>1c</sub> 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. Epidemiologische studies tonen inderdaad aan dat in de reële wereld slechts een klein percentage van alle type 2-diabetespatiënten de vooropgestelde HbA<sub>1c</sub> waarden haalt, zelfs in het post-UKPDS tijdperk, waar iedereen van het belang van glykemiecontrole bij type 2 diabetes overtuigd is. Ook de stap naar het starten van insuline bij type 2-diabetes wordt vaak zeer laat gezet.

In de praktijk zijn er verschillende obstakels die het opstarten van een insulinetherapie verhinderen, obstakels die allen weerlegd kunnen worden:

1. *'Insuline zou het cardiovasculaire risico verhogen'*; uit de UKDPS en andere studies blijkt dat dit zeker niet het geval is.
2. *'Insuline zou een tijdrovende opvolging van de patiënt vereisen'*; de verbeterde terugbetaling van thuisverzorging lost dit gedeeltelijk op.
3. *'Het gewicht van de patiënt zou meer stijgen bij insulinegebruik'*; dit is inderdaad het geval, maar het toegenomen gewicht weegt niet op tegen de verbetering van de glykemieregeling. Bovendien kan dit effect tegengegaan worden door insuline te combineren met een oraal antidiabeticum.
4. *'Insuline gebruik zou tot meer hypoglykemie episode's leiden'*; In de UKPDS studie wordt met glyburide een risico op hypoglykemie gezien van 18% op 1 jaar, in vergelijking met 36 % met insuline, maar de incidentie van majeure hypoglykemie episode's is heel beperkt.
5. *'De insulineresistentie zou toenemen'*; Een therapie met insuline zal de insulineresistentie eerder doen dalen door de glucotoxiciteit te verminderen.
6. *'Men zou zich vragen kunnen stellen bij de effectiviteit van insuline'*; De UKPDS en andere studies tonen duidelijk aan dat insuline de glykemieregeling verbetert.

Het is aan te raden om bij de opvolging van diabetes type 2 patiënten, bij het niet halen van de vooropgestelde streefwaarde voor het HbA<sub>1c</sub> (met name < 7%), snel de therapie aan te passen en zonodig een therapie met insuline te starten.

## b) Insulinetherapie

Uit de UKPDS studie blijkt dat een intensieve behandeling met insuline de microvasculaire eindpunten verbetert (**niveau I b**) (13)

### 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.

Voor het opstarten van insulinetherapie kan volgend schema gevolgd worden.

- 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 Insuline glargine (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.

### 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 sulfonylurea'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 hartfalen. Wat de combinatie insuline-metformine betreft zijn er geen studies weerhouden in het literatuuronderzoek. Mogelijk gunstige cardiovasculaire effecten kunnen afgeleid worden uit de UKPDS-studie. De combinatie van insuline met metformine is zeer logisch vanuit fysiopathologisch standpunt en er wordt door sommigen aangeraden als optimale combinatie, met het advies om dit zolang mogelijk verder te zetten. (37) De combinatie van insuline met sulfonylurea of gliniden wordt zinloos van zodra de eigen insuline secretie verwaarloosbaar is geworden (zeer lage of afwezige C-peptide in het bloed).

Als ze dan al geen betere glykemieregeling kunnen verwezenlijken, is het toch duidelijk dat een combinatie van orale antidiabetica met insuline een even goede glykemiecontrole geven als insuline alleen, doch met beduidend kleinere hoeveelheden insuline en minder gewichtstoename. (38)

### 3. Samenvatting

Er zijn twee mogelijke sporen voor het gebruik van insuline bij diabetes type 2. Een eerste spoor is dat de behandeling met orale antidiabetica wordt stopgezet en dat men insuline als monotherapie toedient.

Het tweede spoor is de combinatietherapie. Hier blijkt de combinatie met een sulfonylureum zowel een betere controle van de  $HbA_{1c}$  als een lagere variabiliteit van de glykemie te geven (**niveau III**). De combinatie met metformine geeft een lager  $HbA_{1c}$ -niveau en minder gewichtsstijging, maar voor dit laatste is er onvoldoende bewijs. Om de redenen hierboven aangehaald raden de experts aan om de behandeling met metformine verder te zetten (**niveau III**).



### c) Aanbevelingen

- Men dient te beginnen met insulinothérapie 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)**
- Insulinothérapie is eveneens tijdelijk aangewezen bij zwangerschap (absoluut noodzakelijk), en kan dit ook zijn bij infecties, operatieve ingrepen en behandeling met glucocorticoïden. **(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 sulfonylurea of gliniden is eveneens nuttig, zolang er nog een basale insulinesecretie bestaat. **(niveau III)**
- Combinaties van insuline met sulfonylurea, acarbose of glitazon hebben een bewezen gunstige 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.

De werkzaamheden van de bibliografiegroep en de adviezen van de experts zijn heel kwaliteitsvol geweest en zeer nuttig voor de jury die aanbevelingen moest voorstellen over de behandeling van type 2 diabetes.

Verschillende belangrijke gevolgen springen er duidelijk uit bij het lezen van de wetenschappelijke studies en na de experts te hebben gehoord:

- Allereerst, en dit was al goed gedocumenteerd, de bewijzen van **de doeltreffendheid van het dieet en de lichaamsbeweging** bij het voorkómen en behandelen van deze progressieve aandoening, die werden geleverd door ernstige studies.
- **De beschikbaarheid van nieuwe moleculen** die een reëel belang hebben maar waarvan de bewijzen van de doeltreffendheid op sterke 'end points' ontbreken. Kunnen we ze vandaag aanbevelen op grond van hun waarschijnlijke doeltreffendheid? Op deze moeilijke vraag heeft de jury een antwoord proberen te geven door te overwegen dat de fysiopathologische grondslagen van de werking van deze moleculen onvoldoende criteria vormden voor een gebruik op grote schaal. En zelfs al laten deze een effect zien op tussentijdse resultaten, werd er beslist alleen maar behandelingen aan te bevelen die in gerandomiseerde klinische proeven een reële doeltreffendheid hebben bewezen. Nieuwe studies zullen zeker binnen enkele jaren beschikbaar zijn om het belang van deze nieuwe benaderingen te bevestigen.
- Het probleem is dat er bij de combinaties van orale antidiabetica geen goede gerandomiseerde studies voorhanden zijn die een gunstig effect op de harde klinische eindpunten aantonen. 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. Dit fenomeen werd vroeger nog gezien bij het beschikbaar komen van nieuwe klassen van geneesmiddelen, denken we maar aan de ACE-inhibitoren verschillende jaren geleden.
- **Het progressieve karakter van de aandoening** waarbij van jaar tot jaar de pancreasfunctie zal achteruit gaan, ongeacht de gebruikte therapeutische benadering. De natuurlijke geschiedenis van deze aandoening speelt dan ook een cruciale rol bij het opvolgen en begeleiden van de patiënt. Als de diabetes onvoldoende stabiel is (HbA1c >7%) met een perorale behandeling is het gebruik van insuline zeker sneller verantwoord volgens een welomschreven schema in het document.
- Diabetespatiënten worden in de praktijk aanbevelingen omschreven als patiënten met een **hoog cardiovasculair risico**. Zij zouden dus alle preventiemaatregelen waarvan de doeltreffendheid werd bevestigd moeten krijgen: statines, ACE-inhibitoren, aspirine, strikte antihypertensieve

behandeling. Zullen deze behandelingen moeten worden toegevoegd aan de al zware behandeling van deze patiënten? De vraag rond de polymedicatie en als logisch gevolg de vraag rond therapietrouw wordt meer dan ooit aan de arts gesteld, die de beste keuzes zal 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 en toestaat dat twee raadplegingen bij de diëtist en één raadpleging bij de podoloog per jaar worden terugbetaald. De coördinatie en de continuïteit van de verzorging georganiseerd onder de verantwoordelijkheid van de huisarts in een geïntegreerde visie op verzorging waarbij elke partner optreedt volgens zijn deskundigheden en de noodwendigheden van de opvolging zijn essentieel om de kwaliteit van de verzorging te verzekeren. De multifactoriële dimensie van deze aandoening en de talrijke aspecten die haar beïnvloeden, vormen een uitdaging voor de zorgverstrekker die op verschillende niveaus moet handelen: preventief, op het gebied van hygiëne en voedingsleer, curatief en op het gebied van duurzame begeleiding.
- Het belangrijkste element is: diabetes is niet enkel **suikerziekte is, maar vooral een stofwisselingsziekte** waarvoor het cardiovasculair risico de doorslaggevende factor is. Deze ziekte omvat dan ook heel wat meer dan een glykemiestoornis of een stoornis van het HbA<sub>1c</sub>. 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, is er nog heel wat te doen. Het toenemende overgewicht zou moeten tegengegaan worden en dit preferentieel reeds op kinderleeftijd, via verschillende kanalen: informatiecampagnes, specifieke projecten bij ouders, in de scholen, ... Tevens moet er iets gedaan worden aan de toenemende sedentariteit, door lichaamsbeweging en sport te promoten, van kindsbeen af. Er zouden sensibiliseringscampagnes op bevolkingsniveau moeten komen, om de kennis over diabetes te verbeteren en de screening naar diabetes te optimaliseren. Er werden in deze zin reeds verschillende initiatieven genomen door de overheid, doch op dit moment is er geen officieel overlegorgaan meer rond diabetes. Het lijkt de jury essentieel dat er opnieuw een multidisciplinair overlegorgaan zou opgestart worden, om op langere termijn alle preventieve en therapeutische maatregelen rond diabetes mellitus te coördineren.

## Referenties

1. "Het doelmatig gebruik van de orale antidiabetica, consensusconferentie"  
F. Nobels "Diabetes epidemiologie: wat staat ons te wachten?", 2003, RIZIV
2. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valee TT, Hamalainen H, Lianne-Parikka P, Keinanen-Kuikaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343-1350.
3. Knowler WC, Barrett-Connor E., Fowler SE et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346-349.
4. Engelgau MM, Venkat Naryan KM, Herman WH. Screening for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 1563-1580
5. <http://www.iph.fgov.be/epidemiologie/epien/index000.htm>
6. Hu FB, Sigal RJ, Rich-Edwards JW, Colditz GA, Solomon CG, Willett WC, Speizer FE, Manson JE. Walking compared with vigorous physical activity and risk of type 2 diabetes in women. *JAMA* 1999; 282: 1433-1439.
7. Erikson KF, Lindgärde F. Prevention of type 2 (non-insulin dependant) diabetes mellitus by diet and physical exercise. *Diabetologica* 1991; 34: 891-898.
8. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, Hu ZX, Lin J, Xiao JZ, Cao HB, Liu PA, Jiang XG, Jiang YY, Wang JP, Zheng H, Zhang H, Bennett PH, Howard BV. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997; 20: 537-544.
9. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-403.
10. Boule NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA* 2001; 286: 1218-1227.
11. "Het doelmatig gebruik van de orale antidiabetica, consensusconferentie"  
R. Rottiers "Metformine en inhibitoren van de Alfa-glucosidase", 2003, RIZIV.
12. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2072-2077.
13. 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: 837-853
14. Johan K. Efficacy of metformin in the treatment of NIDDM. *Diabetes Care* 1999; 22: 33-37.
15. UKPDS Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-865
16. "Het doelmatig gebruik van de orale antidiabetica, consensusconferentie"  
M. Van Driel "Resultaten van het systematisch literatuur onderzoek", 2003, RIZIV.
17. Chan J, Chan K, Ho L, Fuh M, Horn L, Sheaves R, Panelo A, Kim D, Embong M. An Asian multicenter trial to assess the efficacy and tolerability of acarbose compared with placebo in type 2 diabetic patients previously treated with diet. *Diabetes Care* 1998; 21: 1058-1061.

18. Coniff RF, Shapiro JA, Seaton TB. Long-term efficacy and safety of acarbose in the treatment of obese subjects with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Arch Int Med* 1994; 154: 2442-2448.
19. Coniff RF, Shapiro J, Robbins D, Kleinfeld R, Seaton T, Beisswenger P, McGill J. Reduction of glycosylated hemoglobin and postprandial hyperglycemia by acarbose in patients with NIDDM. *Diabetes Care* 1995; 18: 817-824.
20. Fisher S, Hanefeld M, Spengler M, Boehme K, Temelkova-Kurktschiev T. European study on dose-response relationship of acarbose as a first-line drug in non-insulin dependent diabetes mellitus: efficacy and safety of low and high doses. *Acta Diabetol* 1998; 35: 34-40.
21. Hanefeld M, Fischer S, Schulze J, Spengler M, Wargenau M, Schollberg K, Fucker K. Therapeutic potentials of acarbose as first-line drug in NIDDM insufficiently treated with diet alone. *Diabetes Care* 1991; 14: 732-737.
22. Hoffman H, Spengler M. Efficacy of 24-week monotherapy with acarbose, glibenclamide or placebo in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1994; 17: 561-566.
23. Hoffman H, Spengler M. Efficacy of 24-week monotherapy with acarbose, metformin or placebo in dietary-treated NIDDM patients: The Essen-II study. *Am J Med* 1997; 103: 483-490.
24. Chaisson J, Josse RG, Hunt JA, Palmason C, Rodger NW, Ross SA, Ryan EA, Tan MH, Wolever TM. The efficacy of acarbose in the treatment of patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Ann Int Med* 1994; 121: 928-935
25. Lebovitz HE, Dole JF, Patwardhan R, Rappaport EB, Freed MI. Rosiglitazone monotherapy is effective in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 280-288.
26. Philips LS, Grunberger G, Miller E, Patwardhan R, Rappaport EB, salzman A. Once and twice daily dosing with rosiglitazone improves glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 308-315.
27. Patel J, Anderson RJ, Rappaport EB. Rosiglitazone monotherapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a twelve-week, randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab* 1999; 1: 165-172.
28. Raskin R, Rappaport EB, Cole ST, Yan Y, Patwardhan R, Freed MI. Rosiglitazone short-term monotherapy lowers fasting and postprandial glucose in patients with type II diabetes. *Diabetologica* 2000; 43: 278-284.
29. Miyazaki Y, Matsuda M, DeFronzo RA. Dose-response of pioglitazone on insulin sensitivity and insulin secretion in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 517-523.
30. Scherbaum WA, Göke B and the German pioglitazone study group. Metabolic efficacy and safety of once-daily pioglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes: a double-blind, placebo-controlled study. *Horm Metab Res* 2002; 34: 589-595.
31. Rosenblatt S, Miskin B, Glazer NB, Prince MJ, Robertson KE and the Pioglitazone 026 study group. The impact of pioglitazone on glycemic control and atherogenic dyslipidemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Coron Artery Dis* 2001; 12: 413-423.
32. Aronoff S, Rosenblatt S, Braitwaite S, Egan JW, Mathisen AL, Schneider RL. Pioglitazone hydrochloride monotherapy improves glycemic control in the treatment of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 1605-1611.
33. Goldberg RB, Einhorn D, Lucas CP et al. A randomized placebo-controlled trial of repaglinide in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21 (11): 1987-1993.

34. Jovanovic, Dailey G, Huang WC et al. Repaglinide in type 2 diabetes: a 24-week, fixed-dose efficacy and safety study. *J Clin Pharmacol* 200; 40: 49-57.
35. Holmann R, Cull C, Turner R. A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycaemic control over 3 years (UKPDS 44). *Diabetes Care* 1999; 22: 960-964.
36. "Het doelmatig gebruik van de orale antidiabetica, consensusconferentie"  
C. Mathieu "Rol van insuline in de behandeling van type 2 diabetes", 2003, RIZIV.
37. Yki-Järvinen H. Combination therapies with insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 758-767.
38. Strowig SM, Aviles-Santa M, Raskin P. Comparison of insulin monotherapy and combination therapy with insulin and metformin or insulin and troglitazone in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 1691-1698.
39. Rutten GHEM, Verhoeven S, Heine RJ, de Grauw WJC, Cromme PVM, Reenders K, van Ballegooie E, Wiersma TJ. NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 (februari 1999).

## BIJLAGE I

### DIEET-ASPECTEN VAN DE BEHANDELING VAN DIABETES:

#### De Glykemische index:

Het begrip glykemische index (GI) van de voedingsmiddelen maakt het mogelijk voedingsmiddelen onder elkaar te vergelijken volgens het kwantitatieve belang van de postprandiale glykemische respons.

De GI van een koolhydraathoudend voedingsmiddel wordt berekend door de verhouding (in procent) te berekenen tussen de oppervlakten onder de glykemische responscurven en boven de basale waarden, bekomen met een testvoedingsmiddel, en deze te vergelijken met de waarden van een referentievoedingsmiddel (glucose) dat in isoglucosehoeveelheden verbruikt wordt.

De GI levert heel eenvoudig een fysiologische basis die het mogelijk maakt de voedingsmiddelen in te delen volgens de postprandiale glykemie die zij induceren.

Hoe lager de GI, hoe gematigder de glykemieverhoging zal zijn en hoe progressiever en hoe gespreider in de tijd de snelheid van verspreiding van de glucose in het organisme zal zijn en omgekeerd.

Hoge GI meer dan 70 (glucose 100) ref. K.Fostere-Powell et al.,Am.J.Clin.Nutr.2002; 76 :5-56

stokbrood  
goed gekookte melige aardappelen  
aardappelpuree  
limonades  
peperkoek (in Nederland ontbijtkoek genoemd)  
corn flakes, rice krispies, gepofte tarwe, coco pops  
gekookte wortelen

Midden GI 55-70 (sacharose 60-65)

wit en grijs brood, volkorenbrood  
in de schil gekookte aardappelen, in water gekookte stevige aardappelen  
banaan, kiwi, ananas, meloen, rozijnen  
ijsjes  
sorbet  
honing  
gekookte wortelen

Lage GI minder dan 55 (lactose 43-48, fructose 23)

meergranenbrood  
aldentepasta's, aldenterijst, bruine rijst  
peulvruchten  
rauwe wortelen  
appelsap, tomaat, sinaasappel,  
melkproducten, yoghurts  
consumptieijs met 15 % lipiden  
chocolade  
hazelnootpasta  
kers, appel, pruimen, perzik

#### Raadgevingen:

- een vloeistof die alleen wordt verbruikt is meer bloedsuikerverhogend dan een vaste stof en dan een vloeistof die samen met een vaste stof wordt genuttigd (sinaasappelsap-sinaasappel; sinaasappelsap + boterham).
- de fijne textuur zoals een puree van zetmeelhoudende stoffen en/of groenten verhoogt de GI.
- de gemengdheid van nutriënten dus van voedingsmiddelen vermindert de GI van de maaltijd. De maaltijd met koolhydraten, vetten en eiwitten vermindert de hyperglykemiepiek.
- de 'aldente'kookprocessen verminderen de GI van voedingsmiddelen.
- vezels verlagen de GI (oplosbare vezels).

- de technologische bewerkingen: Maillard-reactie (broodkorst), retrogradatie van zetmeel (drogen van de pasta's, voorkoken van rijstsoorten) verlagen de GI.

### **Voedingsevenwicht of het totaal energetisch bilan (TEB) of dagelijkse energietoevoer (DET)**

- Totale proteïnen: 20 %
- Totale koolhydraten: 45 %
- Ten hoogste 35 % totale lipiden waarvan minder dan 10 % verzadigde lipiden, minstens 15 % enkelvoudig onverzadigde vetzuren en ten hoogste 10 % meervoudig onverzadigde vetzuren (serie n-6 en serie n-3)
- Max. 300 mg cholesterol
- Totale vezels: ten minste 30 g per dag (volkorengranen, vruchten, groenten)
- juiste toevoer van directe antioxidanten: vitamine C en E.
- Indirecte toevoer: zink, selenium, koper, mangaan (raadpleeg de ADH van ons land: HGR herziening 2003)
- Wat alcohol betreft, verdient het aanbeveling elke dag matig alcohol te consumeren, dit wil zeggen 2 glazen wijn (of equivalent van 10 g alcohol) geconsumeerd tijdens de maaltijden. Er moet worden rekening gehouden met de calorieëntoevoer en de koolhydratentoevoer. (dit wanneer er geen complicaties zoals hypertensie en hypertriglycemia optreden)

### **Om een goede toevoer van lipiden te verzekeren:**

- consumeert u redelijke porties vlees en vis (max. 150 g).
- voor de goede kwaliteit van de vetten: 2 x gevogelte, 2 x vis (n-3), 1 x wit vlees, 1 x gehakt, 1 x rood vlees per week.
- eet u minder gebakken bereidingen.
- eet u minder vette fijne vleeswaren en combineert u ze met groenten in salade.
- eet u minder heel vette rijpe kazen. Ze kiezen = of minder dan 30 % vetgehalte.
- Gebruikt u vetten die meer onverzadigd zijn (zowel koud als warm) zoals arachideolie, olijfolie, oleisol-olie of zonnebloemolie rijk aan mono-onverzadigde vetzuren, koolzaadolie (n-6;n-3).
- koud: soja-olie (n-6; n-3), notenolie (n-6; n-3), hennepolie (n-6; n-3), maïsolie en zonnebloemolie (n-6).
- verkiest u smeerbare vetstoffen die minder rijk zijn aan lipiden (25 %, 35 %, 40 %) van plantaardige oorsprong.
- let u op met zoet gebak en met chocolade omhulde snoep, aperitiefhapjes (verzadigde vetten en trans-verzadigde vetzuren).
- verhoogt u de porties groenten (3x per dag) en vruchten (2 x dag).



## BIJLAGE II

### OVERLEG OVER DE WENSELIJKHEID EN DE MODALITEITEN VAN EEN SYSTEMATISCH OPSPORINGSONDERZOEK VOOR DIABETES

Resultaat van de werkgroepen op 3 oktober 2000; Publicatie op 13 november 2001; Vervolledigd door een beperkte werkgroep op 12 februari 2002.

Tekst terug te vinden op: <http://www.iph.fgov.be/epidemiologie/index000.htm>

#### **De aanbevelingen van deze expertgroep zijn de volgende:**

Een glykemie bepaling is aangewezen :

- Bij personen van minder dan 45 jaar:  
In geval van :
  - voorgeschiedenis van zwangerschapsdiabetes
  - voorgeschiedenis van stoornissen in de glykemie (IFG, IGT of hyperglykemie vastgesteld ter gelegenheid van een interventie of een ziekenhuisopname)of als twee van de volgende voorwaarden vervuld zijn:
  - voorgeschiedenis van bevalling van een baby van meer dan 4 kg
  - diabetes bij eerstegraads verwanten
  - BMI > 25 kg/m<sup>2</sup>
  - Buikomtrek > 88 cm (vrouwen) of > 102 cm (mannen)
  - Behandeling voor hoge bloeddruk
- Bij personen van 45 tot en met 64 jaar oud:  
Dezelfde voorwaarden als hierboven, maar aanwezigheid van één enkele is voldoende. Daarenboven dient bij elke nuchtere bloedafname, voor om het even welke aanwijzing, een glykemie aangevraagd te worden, voor zover dit onderzoek niet uitgevoerd werd in de laatste drie jaar.
- Bij personen van 65 jaar en ouder:  
Een screeningsonderzoek is aangewezen voor heel de bevolking, zelfs in afwezigheid van hierboven vermelde risicofactoren.

Tests te gebruiken bij het screenen en ter bevestiging van de diagnose:

Nuchtere glykemiebepaling (op veneus bloed, minstens 8 uur zonder calorieëntoevoer)

Indien de waarde  $\geq$  is aan 110 mg/dl, is een controle op een andere dag nodig.

Zo glykemie  $\geq$  126 mg/dl → diabetes mellitus.

Glykemie tussen 110 en 125 mg/dl → gestoorde nuchtere glykemie (IFG, impaired fasting glucose)

Een bloedafname op een willekeurig moment van de dag is niet aangewezen als screeningstest.

Metingen op capillair bloed worden voorbehouden voor het opvolgen van patiënten en zijn niet aangewezen voor screeningsonderzoek.

Frequentie van het onderzoek:

Bij normale screeningswaarden zal het onderzoek om de drie jaar hervat worden.

Bij afwijkingen (IFG of IGT) of in geval van een voorgeschiedenis van zwangerschapsdiabetes, wordt de test jaarlijks herhaald.

## BIJLAGE III

### HOE DE THERAPIETROUW VERBETEREN: PRAKTISCHE NOTA VANUIT HET STANDPUNT VAN DE DIABETES VERPLEEGKUNDIGE EN DIETISTE.

Om de therapeutische compliance (nieuwe benaming = therapietrouw) te verbeteren moeten we ons ervan bewust zijn dat:

1. het eerste belangrijke element is een patiëntgerichte behandeling en geen behandeling die op de ziekte focust;
2. Educatie heeft een doorslaggevende plaats bij het verzorgen en opvolgen van de diabeticus.
  - a) Het programma voor voedingseducatie moet worden gegeven door een diëtiste die geschoold is in de diabetologie, het moet:
    - de voedingsfouten in de verf zetten;
    - veranderingen in de voeding voorstellen op een geleidelijke manier (een tot twee fouten per keer verbeteren);
    - veranderingen “met gezond verstand” bespreken (kiezen voor afwisseling in de voeding in plaats van eenzijdige voeding);
    - waardering uiten voor overwinningen zoals gewichtsverlies, betere keuze van de voedingsmiddelen op basis van de etikettering, enz.
    - de bereikte resultaten periodiek evalueren.
  - b) Het educatieprogramma van de diabetespatiënt moet worden gegeven door een verpleegkundige die een opleiding diabetologie heeft genoten (opleiding van 180 uur). Dit programma moet:
    - de patiënt bewust maken van zijn progressieve ziekte;
    - informatie geven over diabetes en de complicaties ervan;
    - de patiënt opleiden tot zelfzorg voor zijn ziekte en voor de behandeling met tot doel een echte zelfredzaamheid;
    - geregeld de kennis van de patiënt opnieuw evalueren want de tand des tijds en de banalisering van de handelingen doen vergeten en werken onnauwkeurigheden in de hand.
3. Het is onontbeerlijk de patiënt ertoe te brengen DAGELIJKS dertig minuten aan lichaamsbeweging te doen (wandelen, zwemmen, enz.).
4. Er bestaan methodes die worden voorgesteld om de therapietrouw te verbeteren door met name de kwaliteit van het voorschrift na te kijken:
  - nakijken van de pathologische en therapeutische antecedenten van de patiënt;
  - nakijken van het aantal voorschriften;
  - de afwezigheid van medicamenteuze interacties nakijken;
  - duidelijke doelen stellen;
  - zich ervan vergewissen dat de patiënt het voorschrift begrijpt en zelfredzaam is, enz.
  - periodiek alle producten die de patiënt neemt en de relevantie ervan opnieuw evalueren.

N.B. Het strategisch rooster van Rollason kan helpen bij het oriënteren van de behandelingskeuze.<sup>c</sup>

	Ja	Nee	Niet van toepassing
<b>Doeltreffendheid</b>			
Is de indicatie nog actueel?			
Is de indicatie gegrond?			
Is deze behandeling prioritair?			
Is de duur van de behandeling aan de indicatie aangepast?			
<b>Gebruikszekeerheid</b>			
Is dit het veiligste geneesmiddel van zijn klasse?			
Zijn er medicamenteuze interacties?			
Zijn er contra-indicaties?			
Is een individualisering van de dosering nodig?			
Zijn er overbodige geneesmiddelen?			
<b>Comfort van de patiënt</b>			
Past deze behandeling bij de patiënt?			
Past de galenische vorm?			
Is de wijze van toediening de meest praktische voor de patiënt?			
Bestaat er een formulering met vertraagde werking?			
Bestaan er gecombineerde geneesmiddelen?			
<b>Niet-medicamenteuze alternatieven</b>			
Bestaan er niet-medicamenteuze alternatieven?			
<b>Kost</b>			
Wordt het geneesmiddel terugbetaald?			
Bestaat er een generisch geneesmiddel?			
Is de kosten-batenverhouding optimaal?			

- De educatie-instrumenten, of zij nu geschreven of visueel zijn, vullen de aan patiënten gegeven informatie aan. Workshops (bezoek aan winkels, rondetafels, enz.) dienen niet enkel om de in eerste instantie gegeven informatie aan te vullen, maar dienen ook als “nieuwe stimulans” voor diabetespatiënten die al lang aan de ziekte lijden.
- Het gemeenschappelijke communicatie-instrument tussen de verschillende interveniënten is: DE DIABETESPAS (die elke interveniënt moet invullen na elke raadpleging).
- De educatieprogramma's voor diabetespatiënten van type 2 moeten gedefinieerd, gepland en georganiseerd worden. Zij moeten steunen op een specifieke opleiding van de interveniënten met zowel aandacht voor geactualiseerde kennis (cognitio), geëvalueerde educatieve procedures, aanleren van pluridisciplinaire integratie als voor de evaluatie van de gevoerde acties (knowhow). De educatieve doelen moeten worden opgebouwd rond de patiëntennoden. De keuze van de educatieve methodes hangt af van de capaciteiten van de patiënten (attitudes). Elke educatie moet worden opgevolgd en moet, om op lange termijn een concrete vorm aan te nemen, worden erkend door de overheid (potentieel). Ook al kunnen we rekenen op de educatie in het algemeen en op de voedingseducatie van de diabetespatiënten van type 2 die de artsen geven, toch neemt dat niet weg dat de (in diabetologie gespecialiseerde) verpleegkundigen en diëtisten de gekwalificeerde beroepskrachten zijn om aan de patiënten praktische hulp te verlenen. De goed begeleide educatieve aanpak (die vaak aan geringschatting ten prooi valt) verbetert de therapietrouw.

<sup>c</sup> Referentie: ROLLASON V, BONNABRY P, VOGT N. Réduire la plurimédication chez la personne âgée : du vœupieux à des solutions applicables. MEDECINE ET HYGIENE 2000; 2296: 818-825

Nota in verband met de specificaties van diabetes verpleegkundigen en diëtisten:

- Wat is het verschil tussen een in diabetologie gespecialiseerde verpleegkundige en een referentieverpleegkundige in diabetologie?

Om de toestand te verduidelijken geven we hieronder een kleine tabel met uitleg:

<b>In diabetologie gespecialiseerde verpleegkundige</b>		<b>Referentieverpleegkundige</b>
142 uur 40 uur	<b>Opleiding met: theorie Stages</b>	40 uur Nihil
Eindwerk bekrachtigd met een getuigschrift erkend door de Franse Gemeenschap en de Association Belge du Diabète.	<b>Einde van de opleiding wordt afgesloten door:</b>	schriftelijke proef erkend door het Ministerie van Sociale Zaken
Verpleegkundige die hoofdzakelijk actief is binnen het multidisciplinair ziekenhuisteam van de conventie, bij ziekenhuisopname, thuis en in het onderwijs.	<b>Praktijk:</b>	thuisverpleegkundige.

- Wat betreft de opleiding van de diëtisten (m/v):

De diëtisten (m/v) die een RIZIV-nummer hebben, zijn ofwel personen met een grauaat in de voedings- en dieetleer of licentiaten voeding en dieetleer met een theoretische<sup>d</sup> en praktische<sup>e</sup> opleiding inzake de verzorging van diabetespatiënten.

In het kader van de Diabetespas wordt een nascholing van 4 dagen (20 uur van 60 min.) op touw gezet in het jaar 2004. Een verzoekschrift wordt ingediend bij de Raad van de chronische ziekten om de opleiding te laten erkennen, de modaliteiten te bespreken en de frequenties vast te leggen.

De bijgeschoolde beroepskrachten zullen op de webstek van het RIZIV worden vermeld, die de diëtisten die een RIZIV-nummer hebben gekregen al heeft geïnventariseerd (en dit blijft doen).

<sup>d</sup> Algemene pathologie, pathologie van de stofwisselingsziekten, therapeutische voeding van diabetespatiënten (type 1, type 2, met obesitas)

<sup>e</sup> gevalstudies, practica keukentechnologie, lopen van stages in klinische diëtetiek