

Afgiftekantoor:  
8400 Oostende Mail  
P209156

Bijlage aan de „Folia Pharmacotherapeutica”  
Volume 40 – Nummer 9 – Oktober 2013

# **CONSENSUS VERGADERING**

**29 november 2012**

## **Doelmatige medicamenteuze behandeling bij type 2-diabetes in de eerstelijnsgezondheidszorg**

**RIJKSINSTITUUT VOOR ZIEKTE- EN INVALIDITEITSVERZEKERING  
COMITÉ VOOR DE EVALUATIE VAN DE MEDISCHE PRAKTIJK INZAKE GENEESMIDDELEN**

### ***Promotor***

Mevrouw L. ONKELINX, Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid

en

Het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen (CEG)

*Voorzitter:* M. VERMEYLEN

*Vice-Voorzitter:* P. CHEVALIER

*Secretaris:* H. BEYERS

*Leden:* M. BAUVAL, G. BEUKEN, J. BOCKAERT, A. BOURDA, M.-H. CORNELY, J. CREPLET, E. DE BAERDEMAEKER, Ch. de GALOCSY, J.-P. DEHAYE, J. DE HOON, H. DENEYER, M. DE ROECK, M. DEVRIESE, C. ELSÉN, J. GERARD, G. HANS, F. HELLER, Y. HUSDEN, P. LACOR, G. NIESTEN, F. PROFILI, J. ROSILLON, A. SCHEEN, W. SCHROOYEN, E. SOKOL, F. SUMKAY, C. VAN DEN BREMT, R. VANDER STICHELE, O. VAN DE VLOED, P. VAN HOORDE, B. VAN ROMPAEY, L. WILLEMS, D. ZAMUROVIC.

### ***Organisatiecomité***

*Voorzitter:* G. VERPOOTEN

*Secretaris:* H. BEYERS (RIZIV)

*Deskundigen:* J. RUIGE, M. VANHAEVERBEEK

*Vertegenwoordiger bibliografiegroep:* G. GOESAERT

*Vertegenwoordiger leescomité :* A. VAN MEERHAEGHE

*Leden CEG:* P. CHEVALIER, F. NIESTEN, O. VAN DE VLOED

### ***Bibliografiegroep***

Vzw Farmaka asbl (sprekers tijdens de consensusvergadering: H. DECAT, G. GOESAERT, G. VANDERMEIREN, M. VANHAEVERBEEK)

### ***Deskundigen (sprekers)***

P. ARNOUITS, K. BOUSSERY, L. CRENIER, C. DE BLOCK, F. FÉRY, F. NOBELS, J. RUIGE, A. SCHEEN, J.-P. THISSEN, J. WENS

### ***Praktische voorbereiding***

H. BEYERS en D. VAN DEN BERGH, Directie Farmaceutisch Beleid, Dienst voor Geneeskundige Verzorging, RIZIV

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

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

CONSENSUSVERGADERING

**DOELMATIGE MEDICAMENTEUZE  
BEHANDELING  
BIJ TYPE 2-DIABETES IN DE  
EERSTELIJNSGEZONDHEIDSZORG**

**JURYRAPPORT**

Brussel, 29 november 2012



## I. VOORWOORD

Op donderdag 29 november 2012 werd door het Belgisch Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering (RIZIV) een consensusvergadering over het gebruik van geneesmiddelen georganiseerd. Het onderwerp was: “Doelmatige medicamenteuze behandeling bij type 2-diabetes in de eerstelijnsgezondheidszorg”.

Het behoort tot de opdracht van het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen om dergelijke consensusvergaderingen tweemaal per jaar te organiseren. De consensusvergaderingen zijn bedoeld om de medische praktijk inzake geneesmiddelen in een bepaalde sector te evalueren en om aanbevelingen te formuleren ten behoeve van alle voorschrijvende artsen. Deze consensusvergadering is de achtentwintigste van een reeks.

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

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

Uit epidemiologische gegevens blijkt dat over heel de wereld de prevalentie van type 2-diabetes toeneemt. Een gelijkaardige evolutie kunnen wij in België waarnemen, zoals blijkt uit de Farmanet gegevens die op deze conferentie worden meegedeeld. Naast

genetische voorbeschikking zijn vooral lifestyle factoren zoals obesitas, sedentair leven, urbanisatie en toegenomen leeftijd van de bevolking hiervoor verantwoordelijk.

Type 2-diabetes is niet alleen een aandoening die gekenmerkt wordt door afwijkingen in het glucose- en vetmetabolisme, maar vooral een risicofactor voor cardiovasculaire comorbiditeit. De ontwikkeling van diabetische macro- en microangiopathie leidt tot schade in diverse organen zoals nieren, ogen, hart, centrale en perifere zenuwstelsel. De diabetespatiënt heeft daarom een belangrijk risico op ischemisch hartlijden, cerebrovasculaire accidenten en perifere vaatlijden. Het is duidelijk dat een doeltreffende behandeling van type 2-diabetes niet alleen gericht moet zijn op de correctie van de metabole afwijkingen maar vooral op het voorkomen van deze orgaanschade.

De consensusvergaderingen richten zich tot de voorschrijvers van de eerstelijnszorg. Het thema van vandaag zal dus worden beperkt tot de aspecten die rechtstreeks betrekking hebben op de medische beslissingen die in de eerstelijnszorg worden genomen. Belangrijke aspecten van de behandeling van diabetes kwamen al aan bod in recente consensusconferenties. Voor onder andere de preventie van cardiovasculaire en cerebrovasculaire aandoeningen verwijzen wij u naar de desbetreffende juryrapporten.

Wereldwijd zijn alle richtlijnen het eens om metformine te beschouwen als het eerstelijns-geneesmiddel bij de behandeling van type 2-diabetes. Daarom zal de discussie tijdens deze conferentie zich vooral richten op de alternatieven voor metformine bij contra-indicatie of intolerantie, en op de plaats van de andere antidiabetica en insuline, wanneer metformine alleen onvoldoende doeltreffend is. Tevens zal de aanpak in de eerstelijnszorg van prediabetes besproken worden. Tenslotte eindigt de conferentie met een panelgesprek tussen een huisarts, een diabetoloog en een apotheker. De onderwerpen die de sprekers zullen aansnijden, elk vanuit hun eigen perspectief, zijn de factoren die een optimale behandeling van diabetes in de weg staan en op welke wijze hierin verbetering kan gebracht worden in de dagelijkse praktijk.

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

De **volledige (lange) tekst** van de besluiten, het literatuuroverzicht, de teksten van de deskundigen en de methodologie kunnen worden geconsulteerd op de RIZIV-website ([www.riziv.fgov.be](http://www.riziv.fgov.be): “Geneesmiddelen en andere...” – “wetenschappelijke informatie” – “consensusvergaderingen”).

## II. SAMENSTELLING VAN DE JURY

### *Vertegenwoordigers van de artsen*

Peter Dieleman (huisarts)  
Marius Laurent (specialist)  
Pierre-Joël Schellens (huisarts) Vice-voorzitter  
Veerle Van der Stighelen (huisarts)  
Michel Vanhalewyn (huisarts)  
Raf van Hoeyweghen (specialist) Voorzitter

### *Vertegenwoordigers van de verzekeringsinstellingen*

Carina Bonnewyn  
Heidi Goethals

### *Vertegenwoordigers van de apothekers*

Nathalie Duquet  
Charlotte Verrue

### *Vertegenwoordiger van de paramedici*

Anne De Vits

### *Vertegenwoordigers van het publiek*

Stijn Deceukelier  
Hanelore Storms

### *Secretariaat tijdens de juryvergaderingen*

Herman Beyers (RIZIV)

### III. LIJST VAN GEBRUIKTE AFKORTINGEN

ADA	American Diabetes Association
BCFI	Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie
BMI	Body mass index
CEG	Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen
dL	Deciliter
DPP-4-remmers	Dipeptidylpeptidase-4-remmers = gliptines
E	Eenheden
EASD	European Association for the Study of Diabetes
FG	Fasting (plasma) glucose = Nuchtere (plasma)glucose
GLP	Glucagon-like peptide
IDF	International Diabetes Federation
IFG	Impaired fasting glucose = verstoorde nuchtere glucose
IGH	Increased glycated hemoglobin = verhoogd geglyceerd hemoglobine
IGT	Impaired glucose tolerance = verstoorde glucosetolerantie
mg	Milligram
mL	Milliliter
NSAID	Niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen
OGTT	Oral Glucose Tolerance Test
OSTEBA	Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco
RAAS	Renine-angiotensine-aldosteron systeem
RCT	Randomized Controlled Trial
RIZIV	Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering
WHO	World Health Organization



## IV. GRADE:

- Niveaus van bewijskracht, toegekend aan conclusies
- Graden van aanbeveling

### Niveaus van bewijskracht

#### A. High quality of evidence

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT van uitstekende methodologische kwaliteit en dat de bevindingen consistent zijn over meerdere studies.

#### B. Moderate quality of evidence

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT met ernstige methodologische tekortkomingen (serious limitations) of dat meerdere studies inconsistente resultaten vinden.

#### C. Low (or very low) quality of evidence

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT met zeer ernstige methodologische tekortkomingen (very serious limitations) of dat een conclusie gebaseerd is op RCT met ernstige methodologische tekortkomingen (serious limitations) en dat meerdere studies inconsistente resultaten vinden.

### Graad van aanbeveling

#### 1. Sterke aanbeveling

De voordelen van een bepaalde interventie of actie overtreffen duidelijk de nadelen of risico's.

#### 2. Zwakke aanbeveling

Er is een evenwicht tussen de voordelen en de nadelen of risico's van een bepaalde interventie of actie.

## V. OVERZICHT VAN DE SPECIALITEITEN

Voor een constant bijgewerkt overzicht van de vergunde geneesmiddelen die aan bod komen in dit juryrapport verwijzen wij naar de webstek van het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (<http://www.bcfi.be>).

## VI. BESLUITEN

Voor gegevens uit de literatuurstudie en aangebracht door de deskundigen verwijst de jury naar de lange tekst van het juryrapport (zie RIZIV-website).

De jury komt, na studie van het literatuuroverzicht, het aanhoren van de uiteenzettingen van de deskundigen op de consensusvergadering van 29 november 2012 en na beraadslaging, tot de volgende besluiten:

### 1. EPIDEMIOLOGIE EN THERAPEUTISCHE DOELEN

**Wat is de streefwaarde voor HbA<sub>1c</sub> in functie van bepaalde patiëntenkenmerken om een optimale balans tussen doeltreffendheid en veiligheid te bekomen?**

**Tabel 1.** Voorstel van therapeutische HbA<sub>1c</sub>-streefwaarden, gedifferentieerd in functie van de klinische kenmerken van type 2-diabetespatiënten.

Leeftijd	Duur van de diabetes *	Chronische complicatie(s) of cardiovasculaire risicofactor(en) §	Streefwaarde voor HbA <sub>1c</sub>
<45 jaar	Alle duur	NEE	≤6,5% (48 mmol/mol)
		JA	≤7,0% (53 mmol/mol)
45-65 jaar	Kort	NEE	≤6,5% (48 mmol/mol)
	Lang	NEE	≤7,0% (53 mmol/mol)
	Alle duur	JA	≤7,5% (58 mmol/mol)
>65 jaar	Kort	NEE	≤7,0% (53 mmol/mol)
	Lang	NEE	≤7,5% (58 mmol/mol)
	Alle duur	JA	≤8,0% (64 mmol/mol)
>75 jaar	Alle duur	JA of NEE	≤8,0% (64 mmol/mol)

\* Een korte duur betekent diabetes die minder dan 5 tot 10 jaar geleden werd gediagnosticeerd. Een lange duur betekent diabetes die meer dan 10 jaar geleden werd gediagnosticeerd.

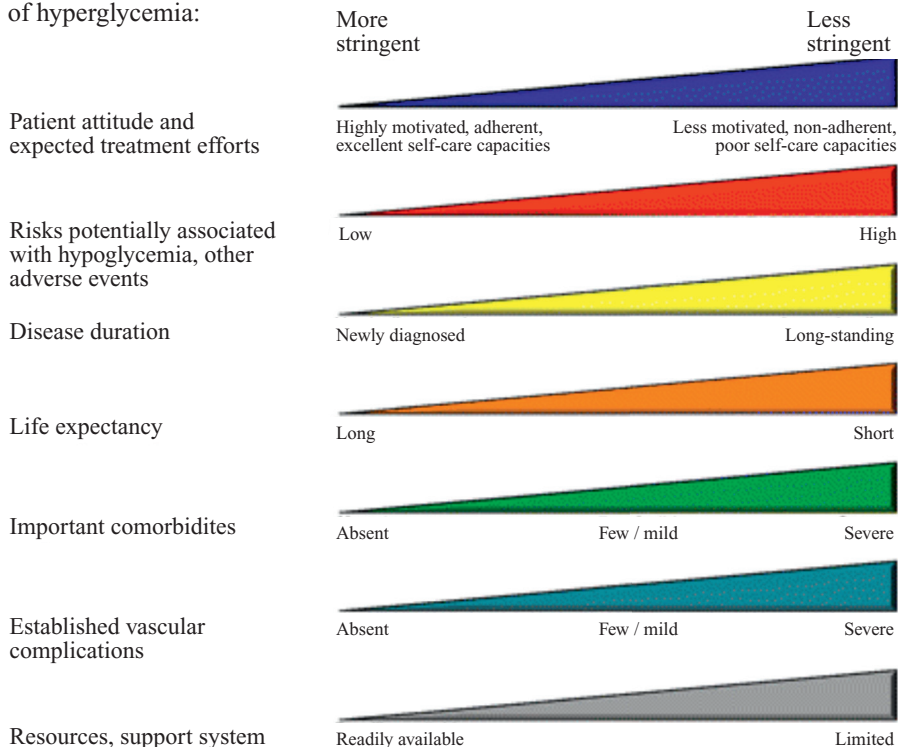
§ Een verhoogd risico van ernstige hypoglykemieën zou moeten worden beschouwd als equivalent aan de aanwezigheid van complicaties.

De jury geeft aan Tabel 1 een graad van aanbeveling 1B (sterke aanbeveling, GRADE B) maar pleit ervoor dat het bepalen van een streefwaarde van HbA<sub>1c</sub> bij een patiënt een geïndividualiseerde oefening is waarbij met de specificiteit van de patiënt wordt rekening gehouden. In de literatuur spreekt men van een patient-centered approach: providing care that is respectful of and responsive to individual patient preferences, needs, and values and ensuring that patients values guide all clinical decisions. De elementen waarmee de clinicus rekening moet houden bij het bepalen van de streefwaarde van HbA<sub>1c</sub> voor elke individuele patiënt worden afgebeeld in Figuur 1.

### Figuur 1

Afbeelding van de besluitvormende elementen die worden gebruikt om te bepalen welke inspanningen gepast zijn om de glykemische streefwaarden te bereiken. Hoe groter de bezorgdheid over een bepaald domein, des te hoger wordt de helling van de grafiek. Zo rechtvaardigen kenmerken/situaties aan de linkerkant striktere inspanningen om de HbA<sub>1c</sub>-waarde te verlagen, terwijl die aan de rechterkant compatibel zijn met minder strikte inspanningen. Waar mogelijk zouden dergelijke beslissingen moeten worden gemaakt samen met de patiënt en zijn/haar voorkeuren, noden en waarden moeten weerspiegelen. Deze “schaal” is niet ontworpen om star toegepast te worden maar als een breed concept als hulpmiddel om bij de begeleiding van klinische beslissingen gebruikt te worden. Bewerkt met toestemming van Ismail-Beigi et al.

#### Approach to management of hyperglycemia:



## 2. BEHANDELING VAN TYPE 2-DIABETES

### 2.1. Monotherapie

We herinneren er aan dat de controle van hyperglykemie slechts één facet is van de behandeling van diabetes en de preventie van de complicaties ervan. Aangezien er in de literatuur geen duidelijke bewijskracht bestaat met betrekking tot de complicaties van metformine, moet de behandelende arts de kortetermijnrisico's afwegen van een behandeling waarvan het gunstig effect op de micro- en macrocirculatie zich slechts vijf tot tien jaar later manifesteert.

#### 2.1.1. Wat zijn de absolute en relatieve contra-indicaties van metformine?

Een uiterst zeldzame, maar soms dodelijke, bijwerking van metformine is melkzuuracidose. Omstandigheden waarin de productie van melkzuur sterk kan toenemen of waarin de eliminatie ervan verstoord is, vormen hierdoor dus een contra-indicatie.

##### *Absolute contra-indicaties*

Rekening houdend met het feit dat melkzuuracidose bijna altijd samen optreedt met het verschijnen of verslechteren van nierinsufficiëntie, is een nierfunctie met een creatinineklaring die onder 30 mL/minuut ligt een absolute contra-indicatie voor metformine. (GRADE C, Sterke aanbeveling)

Metformine moet worden vermeden bij patiënten met een onstabiele nierfunctie en bij patiënten waarvan de leverfunctie sterk verstoord is. Chronisch alcoholmisbruik, met hieruit voortvloeiende leverschade, kan de vatbaarheid voor het ontwikkelen van melkzuuracidose bij patiënten behandeld met metformine doen toenemen. (GRADE C, Sterke aanbeveling)

De contra-indicatie voor metformine in geval van congestief hartfalen moet zeker opnieuw worden geëvalueerd. Onze keuze is om dit als een relatieve contra-indicatie te beschouwen. Wel moet er worden nagedacht over de zin of onzin van deze behandeling: het kan zinloos zijn om in zo'n geval met een behandeling te starten, en het kan zinnig zijn om deze voort te zetten wanneer er al mee gestart is. (GRADE C, Zwakke aanbeveling)

Het probleem van het gebruik van metformine in de loop van de zwangerschap werd uitgesloten uit het literatuuronderzoek: wij zullen ons hier dus niet over deze bijzondere omstandigheid uitspreken. Wij wijzen er op dat de bijsluiter zwangerschap beschouwt als een contra-indicatie voor het voorschrijven van metformine.

##### *Relatieve contra-indicaties* (GRADE C, Zwakke aanbeveling)

Bij stabiele nierinsufficiëntie moet een dosisaanpassing gebeuren, maar niet noodzakelijk worden gekozen voor een andere behandeling of een stopzetting van de behandeling. Dosisaanpassingen worden behandeld bij vraag 3.

Gevorderde leeftijd (boven 80 jaar) : zie vraag 3.

Congestief hartfalen (cf. supra).

Chronisch risico van dehydratatie of hypovolemie.

### **2.1.2. Wat zijn de alternatieven voor metformine in geval van contra-indicatie?**

De hypoglykemiërende sulfamiden worden beschouwd als de eerstekeuze alternatieve behandeling bij contra-indicatie voor metformine. (GRADE A, Sterke aanbeveling)

De voorkeur gaat uit naar de hypoglykemiërende sulfamiden waarvan de eliminatie niet hoofdzakelijk via de nieren gebeurt (glimepiride) of die een korte halfwaardetijd hebben, zonder actieve metabolieten (gliclazide, glipizide).

### **2.1.3. Wat is de optimale manier om metformine te gebruiken en wat zijn de alternatieven bij intolerantie?**

Bij patiënten die met type 2-diabetes worden gediagnosticeerd moet vroeg worden gestart met een farmacologische behandeling wanneer veranderingen in levenswijze (dieet, lichaamsbeweging, gewichtsverlies) onvoldoende zijn om de glykemie op een adequate manier te verbeteren. (GRADE A, Sterke aanbeveling)

De aanbevelingen van goede praktijk (evidence-based) voor de eerstelijnszorg kiezen bijna unaniem voor metformine als startbehandeling bij de meeste patiënten, vooral bij obese patiënten. Metformine wordt beschouwd als een goedkoop, veilig en doeltreffend middel dat niet geassocieerd wordt met gewichtstoename of hypoglykemie.

De meest voorkomende bijwerkingen van metformine (>10%) zijn van gastro-intestinale aard (metaalsmaak, anorexie, misselijkheid, braken, een opgeblazen gevoel of buikpijn en diarree). Om deze bijwerkingen te verlichten moet de patiënt metformine bij voorkeur nemen tijdens of na de maaltijd en nooit op een nuchtere maag. Het is echter best de behandeling te starten met een lage dosis die 's ochtends bij het ontbijt wordt genomen. De dosis moet vervolgens geleidelijk worden verhoogd zonder 3 x 850 mg/dag te overschrijden. In geval van aanhoudende gastro-intestinale problemen, moet de dosis worden vermindert of moet de toediening van het product worden stopgezet. (GRADE C, Sterke aanbeveling)

Melkzuuracidose is een zeldzame bijwerking maar kan zeer ernstig zijn. Het risico van het ontwikkelen van deze complicatie neemt vooral toe wanneer de patiënt nierinsufficiëntie heeft of een acidose die veroorzaakt wordt door andere oorzaken (cf supra).

Er wordt aangeraden om het gebruik van metformine stop te zetten de dag voor het uitvoeren van een onderzoek met jodiumhoudende contrastmiddelen en de behandeling slechts te hernemen nadat de stabiliteit van de nierfunctie werd bevestigd. (GRADE C, Sterke aanbeveling) Metformine wordt stopgezet 24 uur voor een niet-dringende chirurgische ingreep, vooral in geval van een zeer grote ingreep (hart, vasculair...) en wordt slechts hernomen een of twee dagen later, wanneer de mogelijkheid van melkzuuracidose of nierinsufficiëntie met zekerheid is uitgesloten. Zelfs indien farmacokinetische argumenten suggereren dat een stopzetting de ochtend voor een kleine ingreep misschien voldoende zou zijn, is de jury van oordeel dat een eenvoudige regel die op alle gevallen wordt toegepast, meer kans maakt om ook toegepast te worden. (GRADE C, Sterke aanbeveling)

Artsen moeten alle diabetische patiënten die met metformine worden behandeld ervan op de hoogte brengen dat ze het gebruik van het middel altijd moeten stopzetten in omstandigheden die dehydratatie in de hand werken, zoals overgeven en diarree. Het gebruik van diuretica en/of laxeremiddelen verhoogt de kans op dehydratatie, zeker bij ouderen. Verschillende geneesmiddelen kunnen de nierfunctie verstoren. NSAID's en RAAS-remmers kunnen de kans op acute nierinsufficiëntie verhogen, in het bijzonder bij gedehydrateerde personen. (GRADE C, Sterke aanbeveling)

Uit studies bleek dat metformine veilig en doeltreffend gebruikt kan worden bij oudere type 2-diabetespatiënten wanneer de gebruikelijke voorzorgen bij voorschrijven worden genomen (dosis aanpassen aan de nierfunctie). (GRADE C, Sterke aanbeveling)

In geval van ernstige infecties wordt eveneens aangeraden om de inname van metformine tijdelijk stop te zetten. (GRADE C, Sterke aanbeveling)

Een langdurige behandeling op basis van metformine veroorzaakt bij sommige patiënten een matig tekort aan vitamine B12. Een periodieke controle wordt aangeraden zelfs al is de klinische betekenis van deze vaststelling dubbelzinnig. (GRADE C, Zwakke aanbeveling)

De hypoglykemiërende sulfamiden worden beschouwd als de eerstekeuze alternatieve behandeling in geval van intolerantie voor metformine. (GRADE A, Sterke aanbeveling) Ze veroorzaken minder gastro-intestinale problemen, maar leiden wel tot gewichtstoename en een hoger risico van hypoglykemie.

Insuline is een mogelijk alternatief, maar hiervoor is een perfecte samenwerking met de patiënt noodzakelijk: het overstappen naar deze vorm van behandeling vereist therapietrouw van de patiënt na informatie. (GRADE C)

Gliptines zijn alleen geïndiceerd in geval hypoglykemie te allen prijze moet worden voorkomen, bijvoorbeeld om professionele redenen. (GRADE C)

Rekening houdend met de terughoudendheid van de deskundigen wat betreft de toekomst van deze molecuule, spreekt de jury zich niet uit over de plaats van pioglitazon als alternatief voor metformine.

Het is vanuit macro-economisch perspectief aangewezen bij het opstarten van metformine de nodige tijd te investeren om de behandeling te doen slagen. Om therapietrouw te bevorderen wordt geadviseerd:

- de kans op bijwerkingen te minimaliseren door geleidelijk de dosis op te voeren;
- de tijdelijke aard van veel voorkomende bijwerkingen duidelijk te bespreken;
- voordelen ten aanzien van lange termijn risico op micro- en macrovasculaire complicaties aan te geven.

## **2.2. Als metformine alleen niet meer volstaat**

### **2.2.1. Welke antidiabetica kunnen aan metformine worden geassocieerd wanneer de doelstellingen niet bereikt worden?**

Als monotherapie met voldoende gedoseerde metformine niet volstaat om de glykemie langer onder controle te houden, dan kan de arts overwegen om een bijkomende therapie op te starten.

Verschillende internationale studies hebben combinaties van geneesmiddelen in associatie met metformine onderzocht, hetzij vergeleken met placebo, hetzij vergeleken met een andere mogelijke associatie. De resultaten uit deze studies zijn echter niet eenduidig, onder andere door verschillende onderzoeksopzetten of zelfs gebrekkige gegevens of analyses.

Uit de literatuur blijkt dat bitherapie door toevoeging van hypoglykemiërende sulfamiden, pioglitazon of gliptines aan metformine een gelijkwaardige daling van de HbA<sub>1c</sub> teweegbrengt. Dit is evenwel een intermediair eindpunt. Enkel hypoglykemiërende sulfamiden hebben een bewezen effect op harde eindpunten, met name cardiovasculaire events. Voor pioglitazon zijn er ook gegevens over composiet harde eindpunten.

Door gebrek aan harde eindpunten en langetermijnsgegevens in verband met de nieuwere moleculen, zijn er onvoldoende argumenten om de klassieke aanpak (eerst metformine, daarna toevoeging van hypoglykemiërende sulfamiden) te wijzigen. Wel zijn er, in analogie met de ADA – EASD richtlijn, verschillende opties om de therapie te individualiseren naargelang een aantal patiëntkenmerken. (GRADE C, Sterke aanbeveling) Deze patiëntgerichte aanpak wordt gestimuleerd door de vaststellingen van gebrekkige therapietrouw bij diabetici. Een grotere therapietrouw verhoogt vanzelfsprekend de slaagkansen op het behalen van de vooropgestelde doelstellingen.

De verschillende elementen waarmee men rekening moet houden bij het individualiseren van de therapie zijn: leeftijd, gewicht, nierfunctie, hartfunctie, kans op hypoglykemie, gastro-intestinale bijwerkingen, vermoeden van hogere incidentie van blaas- of pancreaskanker.

**Kans op hypoglykemie:**

Pioglitazon, gliptines en incretinomimetica veroorzaken minder hypoglykemieën dan de hypoglykemiërende sulfamiden of repaglinide.

**Invloed op het gewicht:**

Veel diabetespatiënten hebben overgewicht. Een afname van het gewicht kan bijdragen tot de controle van de suikerspiegel. De incretinomimetica geven aanleiding tot een significante gewichtsafname, terwijl de andere moleculen in een meer of mindere mate een gewichtstoename veroorzaken. Die toename in lichaamsgewicht is het meest uitgesproken met pioglitazon en het minst met gliptines.

**Gastro-intestinale bijwerkingen:**

Met uitzondering van insuline, veroorzaken alle antidiabetica in meerdere of mindere mate gastro-intestinale stoornissen (nausea, braken en diarree). Deze verschijnselen treden voornamelijk op bij de aanvang van een therapie.

**Vermoeden van kanker:**

Over gliptines en incretinomimetica bestaat enige ongerustheid wegens een nog onbewezen vermoedde hogere incidentie van pancreatitis en pancreaskanker, al zijn recente onderzoeksresultaten eerder geruststellend. Bij pioglitazon is er dan weer een vermoeden op een hogere incidentie van blaaskanker.

**Nierinsufficiëntie:**

De meeste antidiabetica worden renaal geklaard. De dosis moet dan ook aangepast worden in functie van de nierfunctie. Dit geldt echter niet voor repaglinide, gliclazide, gliquidon, linagliptine en pioglitazon die hoofdzakelijk hepatisch gemetaboliseerd worden.

**Hartinsufficiëntie:**

Hartinsufficiëntie is een contra-indicatie voor het gebruik van pioglitazon.

**Leeftijd:**

De leeftijd van de patiënt bepaalt de gewenste HbA<sub>1c</sub>-target. Zo is een strengere glykemiecontrole gewenst bij jongere patiënten dan bij oudere. Op zich bepaalt de leeftijd van de patiënt niet welke molecule gekozen moet worden. Er bestaat geen absolute of relatieve contra-indicatie voor het gebruik van de verschillende geneesmiddelen in functie van de leeftijd. Men moet echter rekening houden met comorbiditeiten, levensverwachting, nierfunctie, mogelijke gevolgen van een hypoglykemie, kwaliteit van leven, enz.

**Patiëntvoorkeuren:**

Exenatide en liraglutide zijn enkel in inspuitsbare vorm verkrijgbaar, in tegenstelling tot de andere antidiabetica die per os kunnen toegediend worden. De voorkeuren van de patiënt zijn bepalend voor de therapietrouw.



**Kostprijs:**

De kostprijs van de nieuwe antidiabetica ligt hoger dan metformine en hypoglykemiërende sulfamiden.

Volgens de literatuur blijkt dat bij onvoldoende controle ook tritherapie zin kan hebben, met name de associatie van of exenatide of liraglutide aan een bestaande therapie met metformine en hypoglykemiërende sulfamiden. Hierbij wordt een bijkomende daling van de HbA<sub>1c</sub> waargenomen. (GRADE A, Sterke aanbeveling)

**2.2.2. Wat zijn de indicaties voor het toevoegen van insulines en met welke insuline moet er worden gestart?**

Er bestaan verschillende indicaties voor het toevoegen van insuline: ernstige nierinsufficiëntie, onvoldoende glykemiecontrole met enkel orale antidiabetica (zeker indien HbA<sub>1c</sub> ≥ 9%, 75 mmol/mol), de meer flexibele dosering (optitreren) en een flexibel toedieningsschema (bijv. actieve populatie, reizigers, sporters,...).

De overstap naar insuline is ook afhankelijk van (de bereidheid van) de patiënt.

Insuline kan als bijkomende therapie toegevoegd worden aan metformine, ofwel deel uitmaken van een tritherapie na metformine + sulfamide, al zijn er op vandaag ook andere alternatieven beschikbaar. (GRADE A, Sterke aanbeveling)

Bij opstarten van insuline wordt gestart met een traagwerkende insuline, met intermediaire (insuline NPH) of lange werkingsduur (insuline glargine). Er bestaat geen verschil in effectiviteit tussen deze alternatieven. Over insuline detemir zijn geen effectiviteitsgegevens beschikbaar. (GRADE A, Sterke aanbeveling)

De afweging tussen insuline NPH en insuline glargine berust op farmacologische eigenschappen, de kostprijs en patiëntgebonden factoren.

Insuline NPH heeft geen vlak werkingsprofiel, is moeilijk mengbaar en heeft een wisselende resorptie. Insuline glargine heeft een vlakker werkingsprofiel, moet niet gemengd worden, geeft minder nachtelijke hypoglykemie, maar is duurder dan insuline NPH. Er bestaat eveneens ongerustheid over een niet bewezen hoger risico op kanker bij gebruik van insuline glargine. De recente Origin trial waarbij meer dan 6.000 patiënten gedurende 6 jaar behandeld werden met glargine is geruststellend.

Het opstartschema wordt eenvoudig gehouden: beginnen met 1 injectie basale insuline, toegevoegd aan de orale antidiabetica. De gebruikelijke opstartdosering is 0,1 E basale insuline/kg lichaamsgewicht. Deze injectie gebeurt meestal 's avonds, teneinde de nachterre ochtendglykemie voldoende laag te houden. (GRADE C, Sterke aanbeveling)

### 3. BEHANDELING VAN PREDIABETES

#### 3.1. Wanneer kan men spreken over prediabetes en wat zijn de gevolgen op lange termijn met name op gebied van progressie naar diabetes en op gebied van cardiovasculaire morbiditeit?

##### 3.1.1. Definitie van prediabetes

Men kan spreken van prediabetes als er sprake is van een IFG, IGT of gestegen HbA<sub>1c</sub> in die mate dat er een verhoogd risico bestaat op ontwikkeling van diabetes, en een cardiovasculair risico dat hoger ligt dan bij personen die geen verhoogde waarden vertonen.

De diagnose prediabetes is niet absoluut. Verschillende waarden worden voorgesteld voor de ondergrens van prediabetes (zie tabel). Al naargelang men de diagnose stelt aan de hand van IFG, IGT of gestegen HbA<sub>1c</sub> wordt een overlappende maar niet identieke groep patiënten als prediabetes beschouwd. Volgende grenswaarden worden voorgesteld:

Nuchtere Glucose (FG)	ADA 2012	100 – 125 mg/dL
	WHO / IDF / OSTEBA	110 – 125 mg/dL
OGTT (2 u < 75 g)		144 – 199 mg/dL
HbA <sub>1c</sub>		5,7 – 6,4 %, 39 – 46 mmol/mol

Het is evident dat binnen het aangegeven interval, het risico stijgt naarmate men dichterbij de diabetische waarden komt.

Het is eveneens duidelijk dat een verlagen van de ondergrens de sensitiviteit verhoogt en een extra aantal personen met de diagnose prediabetes oplevert. Dit is ook de reden waarom de WHO houdt aan de vroegere ondergrens van 110 mg/dL: deze verlagen tot 100 mg/dL doet het aantal prediabeten met een factor 2 tot 3 toenemen.

De voor- en nadelen van de verschillende methodes om prediabetes vast te stellen worden in volgende tabel weergegeven.

**Tabel 2.** Voor- en nadelen van Screeningstesten voor diabetes

<b>Testmethode</b>	<b>Voordelen</b>	<b>Nadelen</b>
Nuchtere plasmaglucose (FG)	Uitgebreide ervaring, ruime beschikbaarheid, lage kostprijs	Nuchtere toestand vereist, weerpiegelt glykemie slechts op het ogenblik van monstername, aanzienlijke biologische veranderlijkheid, mogelijke invloed van acute ziekte, monster instabiel in flacon, gebrek aan wereldwijde standaardisatie
Orale glucosetolerantietest (OGTT)	Meest gevoelige test, vroegste marker van glucose-ontregeling	Nuchtere toestand vereist, aanzienlijke biologische veranderbaarheid, slecht reproduceerbaar van dag tot dag, gebrek associatie resultaten met complicatie in loop van tijd, monster instabiel in flacon, meer tijd nodig, ongemak, hogere kosten, gebrek aan wereldwijde standaardisatie van plasmaglucosemetingen
Hemoglobineglycaat (HbA <sub>1c</sub> )	Nuchter zijn niet vereist, lage biologische variabiliteit, marker van langetermijn glykemie, stabiel tijdens acute ziekte, stabiliteit monster in flacon, wereldwijde standaardisatie, nauwe associatie van resultaten met complicaties	Niet betrouwbaar bij patiënten met hemoglobinepathieën (bijv. sikkelcelziekte en thalassemie, gewoonlijk met verlaagde niveaus), niet betrouwbaar bij sommige anemieën met een hoge turnover van rode bloedcellen (bijv. hemolytische anemie, gewoonlijk met verlaagde niveaus) of lage turnover van rode bloedcellen (bijv. ijzertekort, gewoonlijk met verhoogde niveaus), niet betrouwbaar na recente transfusie (in de vorige 2 tot 3 maanden), valse lage resultaten bij gevorderde (stadium 4 of 5) nierziekte, rasgeboden en ethnische verschillen (bijv. lichtjes hoger bij het zwarte ras), mogelijkheid van glycation gap (verschillende glycatie in respons op dezelfde omgevingsblootstelling aan glucose tussen personen), hogere kosten, geen wereldwijde beschikbaarheid

### 3.1.2. Gevolgen van prediabetes op lange termijn op gebied van evolutie naar diabetes en cardiovasculaire morbiditeit

Mensen met een IFG, IGT of een verhoogd HbA<sub>1c</sub> hebben een kans van ongeveer 5% per jaar om diabetes te ontwikkelen. Deze kans is 10-15% wanneer FG en GT samen zijn verstoord. Bij een HbA<sub>1c</sub> van 5,5 tot < 6% (37 tot < 42 mmol/mol), wordt de kans 20% op 15 jaar, bij 6 tot < 6,5% (42 tot < 48 mmol/mol): 44%.

Prediabetes heeft nadelige gevolgen zowel op micro- als op macrovasculair gebied.

#### Microvasculair

Ook bij niet-diabetische waarden kunnen al afwijkingen voorkomen. Meestal zijn deze afwijkingen mild, soms ook klinisch relevant. Andere factoren als overgewicht, dyslipidemia en hypertensie spelen mee.

#### *Retinopathie*

Ongeveer 8% van prediabeten vertonen een beginnende diabetische retinopathie. Het klinisch belang hiervan is niet volledig duidelijk omdat deze gewoonlijk zeer mild is, maar wel toeneemt met stijgende glucosewaarden. Een extra moeilijkheid bij het inschatten van het belang hiervan is het feit dat hypertensie vaak een vergelijkbare afwijking kan geven.

#### *Nefropathie*

Gestoorde glucose regulatie is geassocieerd met albuminurie en nierfalen. De prevalentie van microalbuminuria en macroalbuminuria stijgt bij stijgende glycemieën.

Niet-diabetesgerelateerde risicofactoren kunnen bijdragen tot nierziekte in prediabeten. Er is een onafhankelijke associatie tussen albuminurie en obesitas, hypertensie en dyslipidemie.

#### *Neuropathie*

Periphere en autonome neuropathie is geassocieerd met prediabetes. Het is moeilijk om een juiste prevalentie te geven. De tekens van neuropathie zijn milder dan bij diabetes, maar van dezelfde aard. Buikontrek, lipidenstoornissen, hypertensie en leeftijd zijn risicofactoren voor neuropathie bij prediabetes.

## Macrovasculair

In de meeste maar niet alle studies was er een verhoogd cardiovasculair risico bij prediabetes, minder uitgesproken wanneer andere cardiovasculaire risicofactoren werden uitgesloten. De verhoging van het risico was vaak niet significant. Globaal lijkt men te kunnen besluiten dat er een licht verhoogd cardiovasculair risico bestaat, dat ongeveer in gelijke mate verhoogd is voor cardiale als cerebrovasculaire pathologie.

### 3.2. Welke antidiabetica kunnen gebruikt worden bij prediabetes om de progressie naar overte diabetes af te remmen en de cardiovasculaire prognose van prediabetes te verbeteren?

Antidiabetische maatregelen op het vlak van levenswijze en dieet hebben hun doeltreffendheid aangetoond bij de preventie van de evolutie naar type 2-diabetes bij ongeveer een derde tot de helft van de prediabetische proefpersonen: een programma dat een gewichtsverlies (5 à 10 kg) omvat, lichaamsbeweging (30 minuten/dag), een vermindering van de inname van, vooral verzadigde, vetten, en verhoogde inname van vezels (GRADE A, Sterke aanbeveling). Het gaat hier om een daadwerkelijke preventie, waarvan het gunstige effect blijft aanhouden na de actieve behandelingsperiode. Overigens hebben deze maatregelen niet formeel aangetoond dat ze leiden tot een vermindering van de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit, hoewel ze ongezwijfeld sommige risicofactoren verminderden.

Er is dus nog ruimte voor het opsporen van andere manieren van preventie, voornamelijk medicamenteus, voor deze specifieke indicatie van prediabetes.

Verschillende klassen van antidiabetische middelen werden bestudeerd.

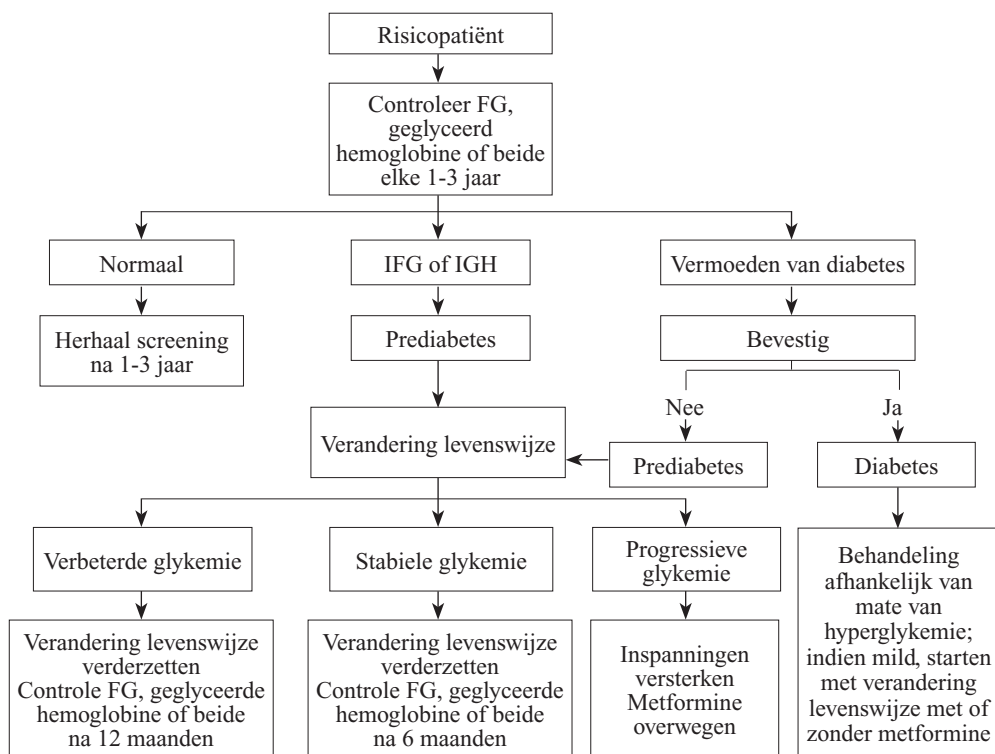
- METFORMINE vermindert de evolutie naar type 2-diabetes met 40% in vergelijking met placebo. Obese personen jonger dan 60 jaar zijn de beste doelgroep (GRADE A, Sterke aanbeveling). Aangezien de werking ervan zich voornamelijk richt op de gevoeligheid voor insuline op het niveau van de lever, is het mogelijk dat de doeltreffendheid ervan meer voortvloeit uit een vroegtijdige behandeling van hyperglykemie dan uit een werkelijke preventie. Het effect verdwijnt geleidelijk na stopzetting van de behandeling. Het heeft geen invloed op de achteruitgang van de  $\beta$ -cellen. Het verbetert de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit niet. Het is minder doeltreffend dan maatregelen op het vlak van levenswijze en dieet, en indien deze laatste goed worden opgevolgd draagt het voorschrijven ervan niets bij tot de behandeling. De lage kostprijs, het aanvaardbare tolerantieprofiel en de lange ervaring bij het gebruik van deze moleculen hebben het echter tot een eerstekeuzemiddel gemaakt. Verschillende diabetes-organisaties (2 aanbevelingen op 3) bevelen het aan voor personen met een hoog risico van diabetes, obesitas ( $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ), met een  $HbA_{1c} \geq 6,42 \text{ mmol/mol}$ .

- GLITAZONEN (in België alleen PIOGLITAZON) zijn tot twee keer doeltreffender dan METFORMINE. Omdat ze inwerken op de gevoeligheid voor insuline en waarschijnlijk vooral op de  $\beta$ -cel, zorgen ze voor een daadwerkelijke preventie. Jammer genoeg hebben ze een ongunstig bijwerkingenprofiel, met name cardiologisch, en samen met hun hoge kostprijs maakt dit dat ze momenteel door geen enkele diabetes-organisatie worden aanbevolen ondanks hun doeltreffendheid.
- Eén enkele studie toonde aan dat ACARBOSE het risico van evolutie naar diabetes met 25% vermindert. Dit effect verdwijnt geleidelijk na het stopzetten van de behandeling en houdt dus geen echte preventie in. Verder wordt een zeer significante daling (-49%) van cardiovasculaire voorvallen gemeld. De bijwerkingen (voornamelijk digestief) van deze molecuule leiden tot een aanzienlijke drop-out in de studie (ongeveer 30%), hetgeen waarschijnlijk de conclusies afzwakt.
- De INCRETINOMIMETICA: noch de (injecteerbare) GLP-1-analogen, noch de gliptines waren onderwerp van studies voor de preventie van diabetes. Hun werkwijze (glucoseafhankelijke stimulatie van de afscheiding van insuline, remming van de afscheiding van glucagon), hun mogelijk beschermend effect van de  $\beta$ -functie, het gewichtsverlies dat erdoor wordt veroorzaakt en de afwezigheid van het risico van hypoglykemie, maken er een hoopvolle therapeutische klasse van. Momenteel worden ze in geen enkele aanbeveling voor de preventie van diabetes vermeld.
- INSULINE GLARGINE, een insuline-analoog, vertoonde een marginale doeltreffendheid op de evolutie naar type 2-diabetes (insuline 30%, standaard 35%,  $p < 0,05$ ). Dit effect verdwijnt bij het stopzetten van de behandeling wat er op wijst dat het hier niet om daadwerkelijke preventie gaat. Er is risico van hypoglykemie. Geen enkel cardiovasculair voordeel werd vastgesteld. Geen enkele aanbeveling tot voorschrijven.

Conclusie: in december 2012 werden bij prediabetes maatregelen op het vlak van levenswijze en dieet aanbevolen om evolutie naar type 2-diabetes te voorkomen. Indien ze niet kunnen worden toegepast, of niet doeltreffend zijn, kan het voorschrijven van METFORMINE worden overwogen. (GRADE A, Sterke aanbeveling)

**Figuur 2.** Voorgestelde aanpak van het screenen van risicopatiënten voor diabetes

Verstoorde nuchtere glucose (IFG) wordt gedefinieerd als nuchtere plasmaglucose (FG)-niveau van 100 tot 125 mg per deciliter (5,6 tot 6,9 mmol per liter). Verhoogd geglyceerd hemoglobine (IGH) wordt gedefinieerd als een geglyceerd hemoglobineniveau van 5,7 tot 6,4 %. De diagnose van diabetes wordt bevestigd met een herhalingstest op een afzonderlijke dag of door de alternatieve test (bijv. geglyceerde hemoglobine in plaats van FG of vice versa) op dezelfde dag of op een aparte dag. Als het resultaat van de herhalingstest binnen het prediabetisch bereik valt, moeten de patiënten worden geadviseerd of worden behandeld voor prediabetes. Als het resultaat van de herhalingstest volledig normaal is (hetgeen niet erg waarschijnlijk is), moet een herscreening worden overwogen binnen de 6 maanden. Therapeutische verandering van levenswijze wordt gedefinieerd als een hypocalorisch dieet, gewichtsvermindering en toegenomen lichaamsbeweging.



## 4. BEHANDELING VAN TYPE 2-DIABETES: VERBETERINGSFACTOREN EN OBSTAKELS IN DE DAGELIJKSE PRAKTIJK

Obstakels in de behandeling van type 2-diabetes zijn multipel en worden bepaald door factoren inherent aan :

- de pathofysiologie van type 2-diabetes,
- de maatschappijgebonden factoren,
- de patiënt,
- intentionele en niet-intentionele therapiecontrouw,
- de behandeling,
- de arts,
- het gezondheidszorgsysteem.

Hoe de behandeling van type 2-diabetes verbeteren?

- maatschappijbrede initiatieven,
- vroegtijdige diagnostiek 1<sup>ste</sup> lijn,
- geïndividualiseerde, patiëntgerichte, holistische benadering. Educatie van de patiënt en mantelzorgers,
- therapietrouw verbeteren,
- multidisciplinaire aanpak (ook in 1<sup>ste</sup> lijn),
- kwaliteitscontrole en echelonering,
- administratieve vereenvoudiging,
- elektronische hulpmiddelen (uitwisselen informatie, reminders...).

De jury geeft een graad van aanbeveling 1C (sterke aanbeveling, lage of zeer lage graad van evidentie) aan deze voorstellen en pleit er sterk voor dat elke zorgverlener op zijn niveau (huisarts, apotheker, geneesheer-specialist, diëtist...), elke zorginstantie (RIZIV, mutualiteit, ziekenhuis, beroepsgroep...) en elke patiënt (individueel en patiëntenorganisaties) zich naar best vermogen inzet om zijn verantwoordelijkheid op te nemen.

Therapeutische educatie van de zorgverstrekkers en van de patiënt zou een oplossing kunnen bieden voor het probleem van slechte behandeling. Deze educatie moet ingebed worden in een multidisciplinaire benadering met de ondersteuning van paramedici en samenwerking tussen eerstelijnsartsen en specialisten in endocrino-diabetologie. Dit alles moet gekaderd zijn binnen een goed georganiseerd zorgsysteem dat niet te dwingend is.

Alleen deze manier – het versterken van alle schakels van de keten – kan leiden tot een betere kwaliteit van zorg.



## VII. ALGEMEEN BESLUIT

Diabetes is aan een opmars bezig in de Belgische bevolking net als in de rest van de wereld. Het overgrote deel van deze patiënten hebben type 2-diabetes. In de populatie 20-79 jaar wordt de prevalentie geschat op meer dan 8%, in de groep ouder dan 65 jaar is dit meer dan 25%. De morbiditeit is aanzienlijk: naast de acute verwickelingen van diabetes (hypo- en hyperglycemie) zijn er de chronische complicaties door micro- en macroangiopathie met potentieel verwickelingen ter hoogte van de nieren, de ogen, het zenuwstelsel en het cardiovasculair systeem. Door deze verwickelingen kunnen de patiënt en zijn omgeving flink aan kwaliteit van leven inboeten en is er een toename van mortaliteit.

De kost voor de gemeenschap is aanzienlijk en neemt toe. In de Belgische bevolking benadert het aantal medicamenteus behandelde patiënten 6%. Op 10 jaar tijd zijn de uitgaven van het RIZIV voor diabetes verdubbeld.

Een gezonde levensstijl met voldoende lichaamsbeweging en evenwichtige voeding en een daadkrachtige behandeling kan morbiditeit, mortaliteit en kosten terugdringen. De regeling van een diabetespatiënt is een geïndividualiseerde oefening waarbij met de specificiteit van de patiënt moet rekening gehouden worden: leeftijd en levensverwachting, duur van diabetes, complicaties en comorbiditeit, attitude patiënt... In de literatuur spreekt men van een patiëntgerichte benadering (patient-centered approach). De obstakels in de behandeling van diabetes zijn multipel. Sommige van deze obstakels situeren zich op niveau van de patiënt (genetische factoren, therapietrouw...) of maatschappij (levensstijl), andere zijn artsgerelateerd (therapeutische inertie en opvolging) of inherent aan het gezondheidszorgsysteem (echelonnering, financiële aspecten...).

Prediabetes is een aparte ziekte-entiteit. Hierbij is de glycemie in die mate verhoogd dat er meer kans is op evolutie naar diabetes en er een hoger cardiovasculair risico bestaat. Dit laatste zowel op microvasculair (ter hoogte van nieren, retina en zenuwstelsel) als op macrovasculair niveau (vaatlijden, beroerte, hartinfarct...). Aanpassingen in levensstijl (dieet, beweging...) zijn de beste aanbevelingen om de evolutie naar diabetes en cardiovasculaire complicaties te voorkomen. In mindere mate kan een gunstig effect bekomen worden met metformine.

Eens de diagnose van type 2-diabetes is gesteld, moet de patiënt zo nodig zijn levensstijl aanpassen. Op medicamenteus vlak is metformine het eerstekeuze geneesmiddel. De belangrijkste bijwerkingen zijn gastro-intestinaal van aard en kunnen vermeden worden door de dosering traag op te drijven en metformine niet nuchter in te nemen. Lactatacidose is een gevreesde maar gelukkig zeldzame complicatie. Ingekrompen nierfunctie, risico op weefselhypoxie en leverfalen zijn potentiële contra-indicaties. Er wordt aangeraden de inname van metformine te onderbreken in geval van de

mogelijkheid op dehydratatie, bij gebruik van nefrotoxische contrastmiddelen en de dag voor een geplande chirurgische ingreep.

In geval van intolerantie (bij monotherapie) zijn hypoglykemiërende sulfamiden eerstekeuze preparaten. Insuline en gliptines (DPP-4-inhibitoren) zijn alternatieven.

Als metformine alleen niet meer volstaat, blijft een bitherapie met hypoglykemiërende sulfamiden de richtlijn. Door gebrek aan studies met harde eindpunten en langetermijnsgegevens van de nieuwere moleculen (glitazonen, gliptines (DPP-4-inhibitoren) en incretinomimetica), zijn er onvoldoende argumenten om deze klassieke aanpak te wijzigen. Wel zijn er verschillende opties om de therapie te individualiseren naargelang een aantal patiëntkenmerken (leeftijd, gewicht, nierfunctie, hartfunctie, kans op hypoglykemie, therapietrouw...). Deze aanpak op maat van de patiënt biedt meer slaagkansen om de vooropgestelde doelstellingen te realiseren.

Indicaties om insuline aan metformine of aan bitherapie (metformine met hypoglykemiërend sulfamide of andere) toe te voegen, kunnen zijn: ernstige nierinsufficiëntie, onvoldoende glykemiecontrole, nood aan flexibele dosering, nood aan flexibel toedieningsschema bij actieve populatie... en zijn uiteraard afhankelijk van de bereidheid van de patiënt. Bij opstarten van insuline wordt gestart met een traagwerkende insuline, met intermediaire of lange werkingsduur. Er bestaat geen verschil in effectiviteit tussen deze alternatieven.

Een medicamenteuze aanpak gebaseerd op goede evidentie en rekening houdend met de eigenheid van de patiënt (patient-centered approach) is slechts één schakel om tot een betere behandeling te komen van diabetes. Er is een zeer brede waaier van aangrijpingspunten om de zorg verder te optimaliseren (bijv. maatschappijbrede initiatieven naar levensstijl, vroegtijdige diagnostiek bevorderen, therapietrouw verbeteren, multidisciplinariteit, kwaliteitscontrole en echelonnering, administratieve vereenvoudiging...). Hierbij ligt de verantwoordelijkheid bij elke zorgverlener op zijn niveau (huisarts, apotheker, geneesheer-specialist, diëtist...), bij elke zorginstantie (RIZIV, mutualiteit, ziekenhuis, beroepsgroep...) en bij elke patiënt (individueel en patiëntenorganisaties). Elk onderdeel in deze schakel moet zich naar best vermogen inzetten om zijn verantwoordelijkheid in deze op te nemen en de diabeteszorg te optimaliseren.