

RIJKSINSTITUUT VOOR ZIEKTE- EN
INVALIDITEITSVERZEKERING
DIENST VOOR GENEESKUNDIGE VERZORGING
COMITÉ VOOR DE EVALUATIE VAN DE
MEDISCHE PRAKTIJK INZAKE GENEESMIDDELEN

DOELMATIGE MEDICAMENTEUZE BEHANDELING BIJ TYPE 2- DIABETES IN DE EERSTELIJNSGEZONDHEIDSZORG

Systematisch onderzoek naar
de gegevens in de
wetenschappelijke literatuur:

syntheserapport

Consensusvergadering

29 november 2012
AUDITORIUM LIPPENS (KONINKLIJKE BIBLIOTHEEK)
BRUSSEL

Dit literatuuronderzoek is uitgevoerd door vzw Farmaka asbl en werd opgevolgd door een leescommissie.

Onderzoekers

Hera Decat MD, *vzw Farmaka asbl*
Griet Goesaert MD, *vzw Farmaka asbl*
Hilde Habraken, Lic, *vzw Farmaka asbl*
Gerben Vandermeiren MD, *vzw Farmaka asbl*

Leescommissie

Thibault Richard, MD, *Internist-endocrinoloog, Service de Médecine Interne, C.H.U. Charleroi*
Michel Roland, MD, *Huisarts, Département Médecine Générale ULB*
Michel Vanhaeverbeek, MD, *Internist-endocrinoloog en stagemeester, Service de médecine interne, CHU Charleroi ; Docent epidemiologie en medische statistiek, faculté de médecine Université de Mons*
Alain Vanmeerhaeghe, MD, *Internist-pneumoloog, CHU Charleroi*

Secretariaat en informatica

Stijn Dumon, *vzw Farmaka asbl*
Tessa Gilliet, *vzw Farmaka asbl*

Vertaling

Dynamics Translations
Wilkens c.s.
Sophie Vanderdonck, *vzw Farmaka asbl*

5.1.5. <i>Linagliptine versus placebo</i>	67
5.1.6. <i>Saxagliptine versus placebo</i>	68
5.1.7. <i>Sitagliptine versus placebo</i>	69
5.1.8. <i>Vildagliptine versus placebo</i>	70
5.1.9. <i>GLP-1-agonisten versus placebo</i>	71
5.1.10. <i>Insuline versus placebo</i>	71
5.2. MONOTHERAPIE VERSUS MONOTHERAPIE	73
6. SAMENVATTING VAN DE RESULTATEN: TYPE 2-DIABETES: BITHERAPIE	79
6.1. BITHERAPIE VERSUS MONOTHERAPIE	81
6.1.1. <i>Hypoglykemiërend sulfamide + metformine versus placebo + metformine</i>	83
6.1.2. <i>Repaglinide + metformine versus placebo + metformine</i>	84
6.1.3. <i>Pioglitazon + metformine versus placebo + metformine</i>	84
6.1.4. <i>Harde eindpunten: PROactive. Pioglitazon versus placebo , toegevoegd aan bestaande behandeling</i>	85
6.1.5. <i>Linagliptine + metformine versus placebo + metformine</i>	87
6.1.6. <i>Saxagliptine + metformine versus placebo + metformine</i>	88
6.1.7. <i>Sitagliptine + metformine versus placebo + metformine</i>	89
6.1.8. <i>Vildagliptine + metformine versus placebo + metformine</i>	90
6.1.9. <i>Exenatide + metformine versus placebo + metformine</i>	92
6.1.10. <i>Liraglutide + metformin versus placebo + metformin</i>	93
6.1.11. <i>Insulin + metformin versus placebo + metformin</i>	94
6.1.12. <i>Harde eindpunten: Origin trial: Insuline glargine , toegevoegd aan bestaande behandeling versus standaard behandeling</i>	95
6.1.13. <i>Harde eindpunten: UKPDS 34bis. Hypoglykemiërend sulfamide + metformine versus hypoglykemiërend sulfamide</i>	97
6.1.14. <i>Linagliptine + hypoglykemiërend sulfamide versus placebo +hypoglykemiërend sulfamide</i>	98
6.2. BITHERAPIE VERSUS BITHERAPIE	99
6.2.1. <i>Pioglitazon+ metformine versus hypoglykemiërend sulfamide + metformine</i>	101
6.2.1.1. <i>Pioglitazon + metformine versus gliclazide + metformine</i>	101
6.2.1.2. <i>Pioglitazon + metformine versus glimepiride + metformine</i>	102
6.2.2. <i>DPP-4 inhibitoren+ metformine versus hypoglykemiërende sulfamiden + metformin</i>	103
6.2.2.1. <i>Linagliptine + metformine versus glimepiride + metformine</i>	103
6.2.2.2. <i>Saxagliptine+ metformine versus glipizide + metformine</i>	105
6.2.2.3. <i>Sitagliptine + metformine versus glimepiride + metformine</i>	106
6.2.2.4. <i>Sitagliptine + metformine versus glipizide + metformine</i>	107
6.2.2.5. <i>Vildagliptine + metformine versus gliclazide + metformine</i>	109
6.2.2.6. <i>Vildagliptine + metformine versus glimepiride + metformine</i>	110
6.2.3. <i>DPP-4 inhibitoren + metformine versus pioglitazon+ metformine</i>	111
6.2.3.1. <i>Vildagliptine + metformine versus pioglitazon + metformine</i>	111
6.2.4. <i>DPP-4 inhibitoren + metformine versus insuline + metformine</i>	113
6.2.4.1. <i>Insuline glargine + metformine versus sitagliptine + metformine</i>	113
6.2.5. <i>GLP-1 agonisten + metformine versus hypoglykemiërende sulfamiden + metformine</i>	114
6.2.5.1. <i>Exenatide + metformine versus glimepiride+ metformine</i>	114
6.2.5.2. <i>Liraglutide + metformine versus glimepiride + metformine</i>	116
6.2.6. <i>GLP-1 agonisten + metformine versus DPP-4 inhibitoren + metformine</i>	118
6.2.6.1. <i>Liraglutide + metformine versus sitagliptine + metformine</i>	118
6.2.7. <i>GLP-1 agonisten + metformine versus insuline + metformine</i>	120
6.2.8. <i>Langwerkende insuline analogen + metformine versus insuline NPH + metformine</i>	120
6.3. META-ANALYSES OVER BITHERAPIE	121
7. SAMENVATTING VAN DE RESULTATEN: TYPE 2-DIABETES: TRITHERAPIE	123

7.1. TRITHERAPIE VERSUS BITHERAPIE.....	125
7.1.1. <i>Exenatide + metformine + hypoglykemiërend sulfamide versus placebo + metformin + hypoglykemiërend sulfamide</i>	127
7.1.2. <i>Liraglutide + metformine + hypoglykemiërend sulfamide versus placebo + metformine + hypoglykemiërend sulfamide</i>	128
7.2. TRITHERAPIE VERSUS TRITHERAPIE.....	129
7.2.1. <i>Exenatide + metformine + hypoglykemiërend sulfamide versus insuline glargine + metformin + hypoglykemiërend sulfamide</i>	131
7.2.2. <i>Liraglutide + metformine + hypoglykemiërend sulfamide versus insuline glargine + metformine + hypoglykemiërend sulfamide</i>	133
7.2.3. <i>Langwerkende insuline-analogen + metformine + hypoglykemiërend sulfamide versus NPH insuline + metformin + hypoglykemiërend sulfamide</i>	135
7.2.4. <i>Langwerkende insuline-analogen + bestaande behandeling versus NPH insuline+ bestaande behandeling</i>	136
7.2.4.1. <i>Insuline glargine + bestaande behandeling versus NPH insuline + bestaande behandeling</i>	136
7.2.4.2. <i>Insuline detemir + bestaande behandeling versus NPH insuline + bestaande behandeling</i>	138
8. SAMENVATTING VAN DE RESULTATEN: PREDIABETES.....	139
8.1. PREDIABETES: METFORMINE VERSUS PLACEBO OF LEEFSTIJLINTERVENTIE.....	141
8.2. PREDIABETES: PIOGLITAZON VERSUS PLACEBO	143
8.3. PREDIABETES: GLP-1 AGONISTEN VERSUS PLACEBO OF LEEFSTIJLINTERVENTIE	145
8.4. PREDIABETES: ORIGIN STUDIE: INSULINE GLARGINE VERSUS PLACEBO	146
9. ONGEWENSTE EFFECTEN VAN ANTIDIABETICA.....	149
9.1. ONGEWENSTE EFFECTEN VAN METFORMINE	149
9.2. ONGEWENSTE EFFECTEN VAN HYPOGLYKEMIËRENDE SULFAMIDEN	151
9.3. ONGEWENSTE EFFECTEN VAN MEGLITINIDEN	153
9.4. ONGEWENSTE EFFECTEN VAN PIOGLITAZON.....	154
9.5. ONGEWENSTE EFFECTEN VAN DIPEPTIDYLPEPTIDASE-4-INHIBITOREN	156
9.6. ONGEWENSTE EFFECTEN VAN ANALOGEN VAN HET GLP-1	159
9.7. ONGEWENSTE EFFECTEN VAN A-GLUCOSIDASE-INHIBITOREN	160
9.8. ONGEWENSTE EFFECTEN VAN INSULINE (LANGWERKENDE PREPARATEN)	161
REFERENTIES	163
APPENDIX 1: CONVERSIETABEL HBA1C % NAAR MMOL/MOL	169

Afkortingen in dit document

ACS: acute coronary syndrome
AE: adverse events
AHRQ: Agency for Healthcare Research and Quality
ALT: Alanine aminotransferase
AP: alkaline phosphatase
ARR: absolute risk reduction
AST: Aspartate aminotransferase
Bid: twice a day
CI : confidence interval
CO: crossover RCT
DMII: diabetes mellitus type 2
DM2: diabetes mellitus type 2
DPP-4: Dipeptidyl peptidase-4
FAS: functional analysis set
FPG: fasting plasma glucose
GGT: gamma glutamyl transpeptidase
GI: Gastrointestinal
GLA: glucose lowering agents
GLP-1 Glucagon-like peptide-1
HbA1c : Hemoglobin A1c
HR: Hazard ratio
IGT: impaired glucose tolerance
ITT: intention-to-treat analysis
IU: International units
Kg: Kilograms
LOCF: last observation carried forward
MA: meta-analysis
mg/dL: Milligrams per deciliter
MI :Myocardial infarction
n: number of patients
NNH: number needed to harm
NNT: number needed to treat
NPH: Neutral protamine Hagedorn
NR: not reported
NS: not statistically significant
NT: no statistical test
OAD: oral antidiabetic drug
OHA: oral hypoglycemic agents
OR: Odds ratio
P: parallel RCT
PE: primary endpoint
PG: parallel group RCT
Pla: placebo
PP: per protocol
PPS: per protocol set
PVD: peripheral vascular disease
Py (person years)

Qd: once a day
RCT: Randomized controlled trial
RR: Relative risk
SU: sulfonylurea
TNR: statistical test not reported
TZD: thiazolidinediones
UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study

1. Methodologie

1.1. Inleiding en vraagstelling

Dit literatuuronderzoek is uitgevoerd in voorbereiding op de consensusvergadering over “Doelmatige medicamenteuze behandeling bij type 2-diabetes in de eerstelijnsgezondheidszorg” die zal gehouden worden op 29 november 2012.

De laatste consensusconferentie over orale antidiabetica dateert van 2003. Sindsdien zijn er natuurlijk nieuwe studies en evidence-based richtlijnen verschenen over type-2-diabetes. De evidence-based richtlijnen voor de eerste lijn kiezen de laatste jaren quasi unaniem voor metformine als aanvangsbehandeling bij de meeste patiënten.

Liever dan (ook) een systematisch literatuuronderzoek over metformine als aanvangsbehandeling uit te voeren, heeft het organisatiecomité beslist om metformine als eerst keuze te beschouwen, op basis van een studie en bespreking van de recente richtlijnen. Met het literatuuronderzoek en de juryvragen wil het organisatiecomité dan vooral verduidelijking in situaties waarbij metformine niet kan gegeven worden of wanneer metformine als monotherapie onvoldoende werkzaam is.

1.1.1. Juryvragen

De juryvragen zijn als volgt geformuleerd door het organiserend comité van het RIZIV:

Epidemiologie – glykemiënormen

Juryvraag 1:

- Naar welke HbA1c-waarde moet men zich richten en dit in functie van welke patiëntenkenmerken, om de doeltreffendheid te evalueren waarbij rekening wordt gehouden met de veiligheid van een antidiabetische behandeling?

Behandeling van type 2-diabetes

MONOTHERAPIE

Juryvraag 2:

- Wat zijn absolute en relatieve **contra-indicaties** voor metformine en wat zijn dan de alternatieven

Juryvraag 3:

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

WAT ALS METFORMINE ALLEEN NIET VOLSTAAT?

Juryvraag 4:

- Welke antidiabetica kunnen aan metformine worden geassocieerd wanneer de doelstellingen niet bereikt worden?

Juryvraag 5:

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

Behandeling van prediabetes

Juryvraag 6:

- 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?

Juryvraag 7:

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

Mechanismen pro en contra

Juryvraag 8:

- Behandeling van type 2-diabetes: verbeteringsfactoren en obstakels in de dagelijkse praktijk?

1.1.2. Opdracht literatuurgroep

Het organiserend comité heeft de opdracht voor het literatuuronderzoek als volgt afgelijnd:

Onderzoekspopulaties

De volgende populaties dienen te worden bestudeerd

- Volwassenen met type 2-diabetes
- Volwassenen met prediabetes

Eindpunten

De volgende eindpunten dienen te worden besproken

- Type 2-diabetes
 - o Mortaliteit en cardiovasculaire 'events'
 - o Intermediaire eindpunten:
 - HbA1c
 - Gewichtsverlies/invloed op gewicht
 - o Veiligheid
 - Incidentie van kanker
 - Andere belangrijke safety endpoints
- Prediabetes
 - o Dezelfde eindpunten als type 2-diabetes, aangevuld met
 - o Ontstaan van/evolutie naar type 2-diabetes

Interventies: medicamenteuze behandeling

Enkel producten met in België geregistreerde indicatie of die op korte termijn op de Belgische markt zullen verschijnen dienen te worden besproken.

De volgende geneesmiddelen dienen te worden opgenomen in het literatuuronderzoek

- Biguaniden: metformine
- Hypoglykemiërende sulfamiden: glibenclamide, gliclazide, glimepiride, glipizide, gliquidon
- Gliniden: repaglinide
- Thiazolidinediones: pioglitazon
- DPP-4-inhibitoren (gliptines): saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine, linagliptine

- Incretinemimetica (GLP-1 analogen): exenatide, liraglutide
- Insulines: enkel insulines met intermediaire werkingsduur : insuline-isofaan (NPH) en langwerkende insulinen-analogen: insuline glargine, insuline detemir

De volgende geneesmiddelen dienen niet te worden opgenomen in het literatuuronderzoek

- Acarbose
- Andere insuline preparaten

Leefstijlinterventies dienen niet apart bestudeerd te worden, maar enkel in vergelijking met medicamenteuze interventies.

Te bestuderen vergelijkingen: Type 2-diabetes

- HbA1c targets

Studies die verschillende targets van HbA1c vergelijken die harde eindpunten als primair eindpunt rapporteren.

- Monotherapie : Alternatieven voor metformine

De volgende vergelijkingen dienen in het literatuuronderzoek te worden opgenomen (grijs aangeduid).

	Met	SU	Glin	TZD	DPP-4	Glp-1	Ins
Placebo	(1)	(2)					

(1) Enkel harde eindpunten

(2) Enkel SU die mogen gebruikt worden bij ernstige nierinsufficiëntie

- Combinatietherapie: Wat te doen indien monotherapie faalt

De volgende vergelijkingen dienen in het literatuuronderzoek te worden opgenomen (grijs aangeduid)¹.

	Met + SU	Met+Glin	Met+TZD	Met+Dpp-4	Met+Glp1	Met+Ins	SU+DPP-4	Met+SU+Glp-1	Met+SU+Ins
Met									
Met+SU									
Met+Glin									
Met+TZD									
Met+DPP-4									
Met+Glp-1									
Met+Ins						(1)			
SU							(2)		
Met+SU+Glp-1									(1)
Met+SU+Ins									(1)

(1) Enkel Ins NPH vs langwerkende insulinen-analogen (glargine or detemir)

(2) Enkele linagliptin

Men is geïnteresseerd in studies waarbij patiënten voordien op monotherapie (metformine) stonden. Studies waarbij therapie-naïeve patiënten onmiddellijk combinatietherapie krijgen, zullen niet worden geïnccludeerd¹.

Te bestuderen vergelijkingen: Prediabetes

De volgende vergelijkingen dienen in het literatuuronderzoek te worden opgenomen (grijs aangeduid).

	Met	SU	Glin	TZD	DPP-4	GlP-1	INS
Placebo							(1)
Leefstijlinterventie							

(1) Op vraag van het organisatiecomité werd ook de ORIGIN trial geïnccludeerd

Studiecriteria

- Werkzaamheid
 - o Design
 - RCT
 - Minstens single blind voor de perorale therapie
 - Open label toegestaan voor de injecteerbare geneesmiddelen en leefstijlinterventies
 - o Studieduur RCT: minstens 24 weken behandelingsduur¹
 - o Minimum aantal deelnemers: minimum 200 voor beide studie-armen samen². Bij studies met multiële studie-armen werd gekeken naar het aantal deelnemers in de vergelijkingen die relevant waren voor dit literatuuronderzoek.
- Veiligheid:
 - o Informatie uit bovenstaande RCT's
 - o Handboek Meyler's Side Effects of Drugs, Fifteenth Edition (voor de meeste producten hebben we een beroep gedaan op het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium van het BCFI, dat zich o.a. ook baseert op Meyler's)
 - o Aanvullende informatie uit grote observationele studies

Richtlijnen

Enkel richtlijnen die levels of evidence / recommendation geven moeten worden weerhouden.

Enkel richtlijnen vanaf 2008 komen in aanmerking.

Richtlijnen werden geselecteerd in samenspraak met het organisatiecomité obv relevantie voor de Belgische situatie.

Een overzicht van overeenkomsten en tegenstrijdigheden dient te worden weergegeven.

¹ Een uitzondering op deze inclusiecriteria kon worden gemaakt

- Voor studies geïnccludeerd in een meta-analyse, wanneer deze meta-analyse een antwoord biedt op één van onze zoekvragen
- Studies met harde eindpunten als primaire outcome

Er dient te worden aangegeven of de richtlijnen mee ontwikkeld zijn/geëvalueerd zijn door andere paramedische beroepsgroepen (apothekers, verpleging,...) of door patiënten, en of deze richtlijnen zich richten naar deze groepen.

1.2. Zoekstrategie

1.2.1. Principes systematische zoekstrategie

Met behulp van een getrapte zoekstrategie is gezocht naar relevante literatuur.

- In eerste instantie zijn bronnen geraadpleegd die gebruik maken van gegevens uit systematische reviews, meta-analyses en oorspronkelijke studies en hierbij commentaar geven, zoals Clinical Evidence. Richtlijnen werden geraadpleegd om bijkomende relevante referenties op te zoeken.
- In een tweede stap is gezocht naar grote systematische reviews van betrouwbare EBM-producenten (NICE, AHRQ,...) die een antwoord bieden op de zoekvragen. Eén of meerdere systematische reviews werden geselecteerd als basisdocument. Hieruit werden de referenties van relevante publicaties handmatig gescreend.
- In een derde stap is systematisch gezocht naar (dubbel)blinde gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's), meta-analyses en kleinere systematische reviews die verschenen na de zoekdatum van de geselecteerde systematische reviews.

De volgende *elektronische databanken* zijn geraadpleegd:

- Medline (PubMed)
- Cochrane Library

Guidelines zijn gezocht via de link naar "evidence-based guidelines" beschikbaar op de website van vzw Farmaka asbl (www.farmaka.be). Deze sectie bevat links naar de nationale en meest geraadpleegde internationale richtlijnen, evenals links naar 'guideline search engines' zoals National Guideline Clearinghouse. Deze werden allen doorzocht.

Verschillende andere bronnen werden handmatig geraadpleegd: relevante publicaties, indexen van tijdschriften beschikbaar in de bibliotheek van vzw Farmaka asbl, vooral de onafhankelijke tijdschriften die lid zijn van de International Society of Drug Bulletins (ISDB) zoals Geneesmiddelenbulletin (Nederland), Folia Pharmacotherapeutica (België), La Revue Prescrire (Frankrijk), Drug & Therapeutics Bulletin (UK), Therapeutics Letter (Canada), Geneesmiddelenbrief (België), Arzneimittelbrief (Duitsland),...

1.2.2. Details zoekstrategie

Type 2-diabetes

Volgende systematische reviews of meta-analyses werden geselecteerd. Vervolgens werd gezocht naar RCT's in Medline (Pubmed) die verschenen na de zoekdatum van deze publicaties.

- Bennett WL,. Oral Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes: An Update. Comparative Effectiveness Review No. 27. (Prepared by Johns Hopkins University Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0018.)

AHRQ Publication No. 11-EHC038-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. March 2011. Available at: www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.

Voor vergelijkingen die niet werden opgenomen in bovenstaande review werden beroep gedaan op de referenties uit volgende guideline, die ontwikkeld werd op basis van een kwaliteitsvolle systematische review van de literatuur.

- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of diabetes. National clinical guideline 116. March 2010. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf>

Om RCT's terug te vinden die verschenen na de zoekdatum van bovenstaande publicaties, werd een zoekstrategie ontwikkeld in Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>).

In sommige gevallen, waar de systematische reviews / meta-analyses niet volstonden (bvb niet gezocht voor alle producten), werden er ook bijkomende RCT's gezocht, die verschenen voor de zoekdatum van de systematische review.

De volgende zoekstring werd gebruikt:

```
("Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh] OR NIDDM OR (diabetes AND ("type II" OR "type 2")))
AND
(Metformin* OR Glibenclamide OR glyburide OR Gliclazide OR Glimepiride OR Glipizide OR
Gliquidone OR sulfonylurea OR sulphonylurea OR meglitinide OR repaglinide OR "NPH insulin" OR
glargine OR detemir OR (insulin AND (long acting OR intermediate acting OR isophane)) OR
Pioglitazone OR Sitagliptin* OR Saxagliptin* OR Vildagliptin* OR linagliptin* OR dpp-4 OR dpp4 OR
dpp-iv OR "glucagon-like peptide 1" OR Exenatide OR Liraglutide[Title/Abstract])
AND
(randomized controlled trial OR random*[TIAB] OR controlled clinical trial OR systematic[sb] OR
medline[TIAB])
```

Filters: Publication date from 2009/11/01

Afsluitdatum zoektocht: 2012/07/12

Prediabetes

Volgende systematische reviews werden geselecteerd. Vervolgens werd gezocht naar RCT's in Pubmed die verschenen na de zoekdatum van deze publicaties.

- SchARR Public Health Collaborating Centre. Preventing the progression of pre-diabetes to type 2 diabetes in adults. Systematic review and meta-analysis of lifestyle, pharmacological and surgical interventions. 2012. Commissioned by NICE Centre for Public Health Excellence. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12163/57043/57043.pdf>

Om RCT's terug te vinden die verschenen na de zoekdatum van bovenstaande publicatie, werd een zoekstrategie ontwikkeld in Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>).

De volgende zoekstring werd gebruikt:

```
((prediabetes OR pre-diabetes OR impaired glucose tolerance OR impaired fasting
glucose[Title/Abstract])
OR
(("Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh] OR NIDDM OR (diabetes AND ("type II" OR "type 2"))) AND
Prevention))
AND
(pioglitazone OR metformin OR exenatide OR liraglutide[Title/Abstract])
AND
(randomized controlled trial OR random*[TIAB] OR controlled clinical trial OR systematic[sb] OR
medline[TIAB])
Filters: Publication date from 2011/07/01
```

Afsluitdatum zoektocht: 2012/07/12

1.3. Selectieprocedure

Volgende inclusiecriteria zijn toegepast bij de selectie van *meta-analyses en systematische reviews*:

- overeenstemming van de onderzoeksvraag in de publicatie met de vraagstelling van dit literatuuronderzoek
- systematische zoekstrategie
- systematische weergave van de resultaten
- inclusie van gerandomiseerde gecontroleerde studies
- vermelding van een klinisch relevante uitkomstmaat

Inclusiecriteria voor *gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's)* worden hoger vermeld onder puntje 1, waar de relevante interventies, eindpunten en studiecriteria worden opgesomd.

Selectie van relevante referenties is uitgevoerd door twee onderzoekers, onafhankelijk van elkaar. Verschillen zijn na discussie in consensus opgelost. Een eerste selectie van referenties gebeurde op basis van titel en abstract. Wanneer de titel of het abstract onvoldoende uitsluitsel konden geven over inclusie, werd de publicatie opgezocht en doorgenomen.

Verschillende publicaties zijn geëxcludeerd omwille van praktische redenen:

- publicaties die niet in Belgische bibliotheken te verkrijgen waren
- publicaties in talen andere dan de West-Europese

1.4. Beoordeling van de kwaliteit van de beschikbare evidence

Om de kwaliteit van de beschikbare evidence te beoordelen werd het GRADE systeem gebruikt. In andere systemen die “levels of evidence” toekennen, wordt een meta-analyse vaak aanzien als het hoogste niveau van evidentie. In GRADE daarentegen wordt enkel de kwaliteit van het oorspronkelijke studiemateriaal beoordeeld. Of de resultaten van oorspronkelijke studies gepoold werden in een meta-analyse is niet van belang voor de kwaliteit van de evidence. Het GRADE systeem^{3,4,5} beoordeelt volgende items:

Study design		+ 4	RCT
		+ 2	Observational
		+ 1	Expert opinion
Study quality		- 1	Serious limitation to study quality
		- 2	Very serious limitation to study quality
Consistency*		- 1	Important inconsistency
Directness**		- 1	Some uncertainty about directness
		- 2	Major uncertainty about directness
Imprecision***		- 1	Imprecise or sparse data
Publication bias		- 1	High probability of publication bias
For observational studies	Evidence of association	+ 1	Strong evidence of association (RR of >2 or <0.5)
		+ 2	Very strong evidence of association (RR of >5 or <0.2)
	Dose response gradient	+ 1	Evidence of a dose response gradient (+1)
	Confounders	+ 1	All plausible confounders would have reduced the effect
SUM		4	HIGH quality of evidence
		3	MODERATE quality of evidence
		2	LOW quality of evidence
		1	VERY LOW quality of evidence

* **Consistency** refers to the similarity of estimates of effect across studies. If there is important unexplained inconsistency in the results, our confidence in the estimate of effect for that outcome decreases. Differences in the direction of effect, the size of the differences in effect, and the significance of the differences guide the (inevitably somewhat arbitrary) decision about whether important inconsistency exists.

** **Directness**: there are two types of indirectness of evidence. The first occurs when considering, for example, use of one of two active drugs. Although randomised comparisons of the drugs may be unavailable, randomised trials may have compared one drug with placebo and the other with placebo. Such trials allow indirect comparisons of the magnitude of effect of both drugs. Such evidence is of lower quality than would be provided by head to head comparisons of the drugs. The second type of indirectness of evidence includes differences between the population, intervention, comparator to the intervention, and outcome of interest, and those included in the relevant studies.

*****Imprecision**: When studies include relatively few patients and few events and thus have wide confidence intervals, a guideline panel will judge the quality of the evidence to be lower.

Meer informatie is te vinden op de website <http://www.gradeworkinggroup.org>

In dit literatuuronderzoek werd het item “publication bias” en de items die specifiek bedoeld zijn voor observationele studies uit het GRADE systeem (zie bovenstaande tabel) niet beoordeeld. Deze aangepaste versie van het GRADE systeem beoordeelt dus volgende items:

Study design	+ 4	RCT
Study quality	- 1	Serious limitation to study quality
	- 2	Very serious limitation to study quality
Consistency	- 1	Important inconsistency
Directness	- 1	Some uncertainty about directness
	- 2	Major uncertainty about directness
Imprecision	- 1	Imprecise or sparse data
SUM	4	HIGH quality of evidence
	3	MODERATE quality of evidence
	2	LOW quality of evidence
	1	VERY LOW quality of evidence

Bij de beoordeling van de verschillende items hebben we volgende werkwijze gevolgd:

Study design

In dit literatuuronderzoek zijn per definitie alle studies RCT's (inclusiecriteria). “Study design” wordt daarom niet apart als beoordelingscriterium gerapporteerd in het synthese rapport.

Study quality

Voor de beoordeling van de methodologische kwaliteit van RCT's is de de Jadad score gebruikt, aangevuld met het nakijken of een “intention-to-treat” (ITT) analyse (alle gerandomiseerde patiënten in efficacy analyse) werd toegepast. Indien een meta-analyse of systematische review gebruikt werd, werd zoveel mogelijk de kwaliteit van de opgenomen studies beoordeeld. De kwaliteit van de meta-analyse / systematische review speelt dus geen rol in de GRADE beoordeling, wel de kwaliteit van de RCT's die opgenomen werden in de meta-analyse / systematische review.

Jadad score:

1	Was the study described as randomized (this includes the use of words such as randomly, random and randomization)?	Yes	1
		No	0
1a	If the method of generating the randomization sequence was described, was it adequate (table of random numbers, computer-generated, coin tossing, etc.) or inadequate (alternating, date of birth, hospital number, etc.)?	Not described / NA	0
		Adequate	1
		Inadequate	-1
2	Was the study described as double-blind?	Yes	1
		No	0
2a	If the method of blinding was described, was it adequate (identical placebo, active placebo, etc.) or inadequate (comparison of tablet vs injection with no double dummy)?	Not described / NA	0
		Adequate	1
		Inadequate	-1
3	Was there a description of withdrawals and drop-outs	Yes	1
		No	0

(Tabel overgenomen van Duke University, Center for Clinical Health Policy Research. Drug Treatments for the Prevention of Migraine. AHCPR February 1999.)

Toepassing in GRADE

Minstens werd volgend principe toegepast: er werd 1 punt voor quality afgetrokken als er een probleem was met puntje 3 van de Jadad score (“was there a description of withdrawals and drop-outs”). Vermits “gerandomiseerd” een inclusiecriteria was, werden hier geen punten afgetrokken, ook al werd de methode (puntje 1a en 2a van Jadad score) niet adequaat beschreven. Behalve de Jadad score werd ook bekeken of er een ITT analyse werd toegepast. Indien dit niet het geval is, werd hier ook een punt voor afgetrokken. Voor ITT werden enkel punten afgetrokken als de follow-up minder dan 80% bedraagt. Indien het follow-up percentage niet bekend was, werd er geen extra punt afgetrokken voor ITT.

Andere factoren die kunnen meespelen bij de beoordeling: matige drop-out in studies met lage eventrates, problemen met studie-opzet, selective outcome reporting...

Consistency

Goede “consistency” betekent dat meerdere studies een vergelijkbaar of consistent resultaat hebben. Indien slechts 1 studie beschikbaar is, kan de “consistency” niet beoordeeld worden. Dit wordt in het syntheserapport geformuleerd als “NA” (not applicable).

Deze “consistency” is beoordeeld door de bibliografiegroep en het leescomité op basis van het geheel aan beschikbare studies. Hierbij werd rekening gehouden met:

- statistische significantie
- de richting van het effect als er geen statistische significantie bereikt werd: als bijvoorbeeld een statistisch significant effect in 3 studies bevestigd wordt in 2 andere studies door een niet statistisch significant resultaat in dezelfde richting, worden deze resultaten “consistent” genoemd.

- klinische relevantie: als bijvoorbeeld 3 studies een niet statistisch significant resultaat vinden, en een 4de studie vindt wel een statistisch significant resultaat, dat echter weinig klinisch relevant is, worden deze resultaten “consistent” genoemd.
- voor meta-analyses: statistisch aangetoonde heterogeniteit

Directness

Dit gaat over de generaliseerbaarheid van de gegevens naar de werkelijke populatie (externe validiteit). Als dus studiepopulatie, de bestudeerde interventie en controle groep of de bestudeerde eindpunten niet relevant zijn kunnen hier punten worden afgetrokken. Ook wanneer indirecte vergelijkingen gemaakt worden, wordt een punt afgetrokken.

Imprecision

Als opgenomen systematische reviews of meta-analyses studies opnemen met minder dan 40 patiënten per studie-arm (voor een cross-over studie: minder dan 40 patiënten voor de hele studie), wordt er 1 punt afgetrokken voor “imprecision”.

Voor meta-analyses en wanneer er slechts 1 studie is: een punt wordt afgetrokken indien onvoldoende power (weliswaar ook afhankelijk van steekproefgrootte).

Toepassen GRADE wanneer er veel studies zijn voor één eindpunt:

Punten worden enkel afgetrokken als de methodologische problemen in belangrijke mate bijdragen tot het resultaat. Als bvb 1 studie van slechte kwaliteit bevestigt wat 2 grote studies van goede kwaliteit al vonden, worden er geen punten afgetrokken.

1.5. Samenvatting van de studieresultaten

Het volledig rapport bevat per onderzoeksvraag

- de evidentietabellen (Engelstalig) van de systematische reviews en/of RCT's waarop de antwoorden op de onderzoeksvragen gebaseerd zijn.
- een korte samenvatting in tabel- (Engelstalig) en tekstvorm (Engelstalig) van de resultaten met een kwaliteitsbeoordeling van de gevonden evidentie volgens een aangepaste versie van het GRADE systeem.

Het synthese rapport bevat per onderzoeksvraag

- een korte samenvatting in tabel- (Engelstalig) en tekstvorm (in Nederlands / Frans) van de resultaten met een kwaliteitsbeoordeling van de gevonden evidentie volgens een aangepaste versie van het GRADE systeem.

De conclusies zijn besproken en aangepast in verschillende discussierondes met de auteurs van het literatuuronderzoek en met het leescomité van de bibliografiegroep.

Referenties

1. Clinical Evidence. A compendium of the best available evidence for effective health care. Website: <http://clinicalevidence.bmj.com>
2. Minerva is a journal for evidence-based medicine published in Belgium. Website: www.minerva-ebm.be
3. GRADE working group. <http://www.gradeworkinggroup.org>
4. GRADE working group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;328:1490.
5. Guyatt G, Oxman A, Kunz R et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-6

2. Kritische beschouwingen van het leescomité en de literatuurgroep.

Populatie

De inclusiecriteria van de studies waren vaak nauw omschreven, waarbij patiënten met comorbiditeit en hoog risico van complicaties, zoals nierlijden, leverlijden en cardiovasculair lijden, geëxcludeerd werden. Hierdoor zijn de studieresultaten niet toepasbaar op de gehele populatie met type 2-diabetes.

De maximale leeftijd van inclusie was meestal 75 tot 80 jaar. Toch waren geïncludeerde patiënten vaak van middelbare leeftijd: de gemiddelde leeftijd in studies was 50-60 jaar. Diabetes is een chronische aandoening, waarvan de prevalentie stijgt met de leeftijd. Er is onvoldoende informatie over antidiabetica bij ouderen (>75 jaar).

Eindpunten

De overgrote meerderheid van de studies was ontworpen rond intermediaire of surrogaat eindpunten. De meeste studies rapporteren verandering in HbA1c, andere glykemische eindpunten en vaak ook gewichtsverandering. Het is niet zeker dat deze merkers een goede reflectie zijn van een verandering in klinisch belangrijke, harde uitkomsten.

Gegevens over harde eindpunten zijn zeer schaars: van alle geïncludeerde studies zijn er slechts 7 die harde eindpunten rapporteren als primaire uitkomstmaat. Vijf van deze studies waren ontworpen om de 'optimale' HbA1c target te onderzoeken.

Het doel van antidiabetica, naast het vermijden van symptomatische hyperglykemie, is immers het verminderen van het risico op cardiovasculaire aandoeningen, beroerte, microvasculaire aandoeningen en vroegtijdig overlijden. Informatie over deze eindpunten is echter zeer schaars.

De uitkomstmaten voor veiligheid werden meestal gerapporteerd als ongewenste effecten, zonder statistische toets, waardoor we slecht beperkte informatie verkrijgen rond veiligheid van de geneesmiddelen.

Studies die enkel 'quality of life' uitkomsten rapporteren, werden niet geïncludeerd in deze review.

Nochtans kan levenskwaliteit een doorslaggevende factor zijn bij het kiezen voor een bepaalde behandeling. De levenskwaliteit kan bijvoorbeeld lager zijn met insuline, of een lagere HbA1c waarde staat niet noodzakelijk voor een betere kwaliteit van leven.

Studieduur

De duur van studies is vaak kort. Type 2-diabetes is een chronische aandoening waarbij gewoonlijk levenslang antidiabetica en andere geneesmiddelen dienen genomen te worden. Sommige ongewenste effecten ontwikkelen zich mogelijk pas na meerdere jaren. Informatie over harde eindpunten en veiligheid op lange termijn kan enkel worden verkregen met een langere follow-up.

Setting

Slechts weinig studies rapporteerden de setting op duidelijke wijze. Voor de meeste gegevens is het onduidelijk of de studie in de eerste lijn of de tweede lijn werd uitgevoerd.

Methodologische problemen

- Zo goed als alle studies waren gesponsord door de industrie.

- De kwaliteit van de studie opzet was vaak verminderd door het onduidelijk of niet beschrijven van de manier van randomiseren of blinderen. Studies met insuline of GLP-1 agonisten waren open label, evenals studies die leefstijlinterventies opnamen in 1 arm. Dit is te begrijpen gezien de aard van de interventie, maar hierdoor vermindert de methodologische kwaliteit van deze studies.
- Vaak gebruiken studies een run-in periode (placebo run-in of titratie/stabilisatie van het geneesmiddel), om te vermijden dat patiënten met ongewenste effecten of slechte therapietrouw worden geïncludeerd. Dit vermindert de toepasbaarheid van de studieresultaten.
- Studies waren niet in de eerste plaats ontworpen om veiligheid te evalueren.
- De geïncludeerde meta-analyses werden vaak als 'low quality' gescoord en hebben slechts een beperkte toepasbaarheid door de heterogeniteit van de geïncludeerde interventies en door de inclusie van studies van lage kwaliteit.

Het leescomité en de literatuurgroep willen de aandacht vestigen op de volgende punten bij het kritisch beoordelen van bewijs uit de literatuur.

- Studies die samengestelde eindpunten gebruiken stellen ons voor meerdere problemen. Soms is het eindpunt samengesteld uit zowel ernstige gebeurtenissen (v.b. mortaliteit) en minder ernstige, clinicus-gedreven gebeurtenissen (v.b. de nood aan retinale fotocoagulatie). Wanneer de minder ernstige gebeurtenissen talrijker zijn, kan dit het klinisch belang van het samengesteld eindpunt beïnvloeden.
- Studies worden ontworpen rond een primair eindpunt. Wanneer meerdere secundaire eindpunten (v.b. UKPDS, PROactive) worden gerapporteerd, dient men voorzichtig te zijn. Enkel wanneer het primaire eindpunt van de studie statistisch significant is, kan een significant resultaat van een secundair eindpunt beschouwd worden als ondersteunend bewijs van de primaire uitkomst.
- Een number needed to treat (NNT) is altijd specifiek voor een bepaalde studie. Dit cijfer wordt beïnvloed door het initiële risico in de studiepopulatie en door de studieduur. Als een algemene regel moet men stellen dat NNT's van verschillende studies niet met mekaar kunnen vergeleken worden.

Target (Doel)

Het vastleggen van een HbA1c-doel in een interventiestudie is arbitrair en dit doel is veranderd doorheen de jaren. V.b. het doel voor intensieve behandeling in de UKPDS studie is vergelijkbaar met het doel voor standaardbehandeling in nieuwere trials.

Monotherapie

Dit literatuuroverzicht probeerde bewijs te verzamelen rond alternatieven voor metformine als eerstelijns behandeling, wanneer er intolerantie of contra-indicaties voor metformine zijn. Patiënten met contra-indicaties voor metformine (nierlijden, leverlijden, hartfalen) werden echter vaak geëxcludeerd uit studies. Deze studies hebben dus slechts een beperkt nut op dit vlak. Daarnaast waren er geen studies met sulfonylurea in monotherapie die beantwoordden aan onze inclusiecriteria.

Lange termijn studies en vergelijkende studies met de nieuwere antidiabetica zijn zeldzaam. Meer studies met informatie over harde eindpunten en veiligheid zijn nodig.

Combinatie therapie

Bitherapie versus monotherapie

(Oudere) studies met hypoglykemiërende sulfamiden voldeden vaak niet aan onze inclusiecriteria. Er is onvoldoende bewijs om te beoordelen of het toevoegen van een tweede geneesmiddel aan bestaande monotherapie de mortaliteit en morbiditeit doet dalen.

Bitherapie versus bitherapie

Ook hier ontbreekt het ons aan informatie over harde eindpunten. Informatie over veiligheid (op lange termijn) is onbestaande of inadequaaf gerapporteerd.

Prediabetes

De studiegegevens over de preventie van diabetes met antidiabetica zijn beperkt. De studies zijn in het algemeen van lage kwaliteit en de externe validiteit is laag. De heterogeniteit van de studiepopulaties, de intensiteit van leefstijlinterventies, de aanvaardbaarheid van geneesmiddelen en de bestudeerde outcomes verminderen allen de toepasbaarheid in de praktijk.

De studies in populaties met prediabetes waren ontworpen om de preventie van type 2-diabetes of het vertragen van de ontwikkeling van type 2-diabetes te meten als primair eindpunt. De vraag is echter: wordt de diabetes echt vermeden (disease-modifying) of is de diabetes niet 'zichtbaar' door het gebruik van de antidiabetica?

De definitie van diabetes is een conventie. Deze definitie is veranderd doorheen de jaren. Wanneer de wetenschappelijke gemeenschap accepteert dat diabetes enkel door puur 'glykemische' criteria wordt gedefinieerd, is een eindpunt dat deze strikte definitie 'vermijden van type 2-diabetes' hanteert, in se correct. Het betreft echter geen klinisch event. De vraag die we ons moeten stellen is: wat kunnen we doen om het (verhoogde) cardiovasculaire risico bij deze patiënten te verminderen? Geen enkele studie bekijkt harde eindpunten als primaire uitkomstmaat. Enkel de Origin studie includeerde een kleine subpopulatie patiënten met prediabetes, maar voor deze subpopulatie kunnen geen conclusies getrokken worden voor harde uitkomsten.

3. Samenvatting van de richtlijnen

3.1. Criteria for guideline selection

In order to be included, the guideline had to be of recent date (not older than 5 years) and had to report levels of evidence and/or grades of recommendation.

The following guidelines fulfilled these criteria:

3.2. Diabetes

3.2.1. Selected guidelines

American College of Physicians	Oral Pharmacologic Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. <i>Ann Intern Med.</i> 2012;156:218-231
SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network	Management of Diabetes: A national clinical guideline. March 2010 www.sign.ac.uk
NICE The National Collaborating Centre for Chronic Conditions	-Type 2 Diabetes National clinical guideline for management in primary and secondary care (update). London: Royal College of Physicians, 2008. -Type 2 Diabetes: newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes. May 2009 -Liraglutide for the treatment of type 2 diabetes mellitus. October 2010 www.nice.org.uk
American Diabetes Association	Standards of Medical Care in Diabetes - 2012 <i>Diabetes Care</i> , vol 35, suppl 1, January 2012
Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (OSTEBA)	Clinical Practice Guideline for type 2 Diabetes Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2008. Guías de Práctica Clínica en el SNS: OSTEBA Nº 2006/08
Domus Medica	Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Diabetes Mellitus type 2. WVVH-VDV BERCHEM/GENT, 2005. Opvolgrapport 2007 en 2009. www.domusmedica.be . Validated by CEBAM

3.2.2. Levels of evidence / grades of recommendation

American College of Physicians	American College of Physicians guideline grading system	
	Strong Recommendation High Quality Evidence	Benefits clearly outweigh risks and burden or vice versa RCTs without important limitations or overwhelming evidence from observational studies
	Strong recommendation Moderate-quality evidence	Benefits clearly outweigh risks and burden or vice versa RCTs with important limitations (inconsistent results, methodological flaws, indirect, or imprecise) or exceptionally strong evidence from observational studies
	Strong recommendation Low-quality evidence	Benefits clearly outweigh risks and burden or vice versa Observational studies or case series
	Weak recommendation High-quality evidence	Benefits closely balanced with risks and burden RCTs without important limitations or overwhelming evidence from observational studies
	Weak recommendation Moderate-quality evidence	Benefits closely balanced with risks and burden RCTs with important limitations (inconsistent results, methodological flaws, indirect, or imprecise) or exceptionally strong evidence from observational studies
	Weak recommendation Low-quality evidence	Uncertainty in the estimates of benefits, risks, and burden; benefits, risks, and burden may be closely balanced Observational studies or case series
	Insufficient	Balance of benefits and risks cannot be determined Evidence is conflicting, poor quality, or lacking

SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network	Levels of evidence	
	1++	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
	1+	Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
	1-	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
	2++	High quality systematic reviews of case control or cohort studies High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
	2+	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
	2-	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
	3	Non-analytic studies e.g. case reports, case series
	4	Expert opinion
	Grades of Recommendation	
	A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++, and directly applicable to the target population; <i>or</i> A body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
	B	A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; <i>or</i> Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+
	C	A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; <i>or</i> Extrapolated evidence from studies rated as 2++
	D	Evidence level 3 or 4; <i>or</i> Extrapolated evidence from studies rated as 2+
	Good Practice Points	
	Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group	

NICE The National Collaborating Centre for Chronic Conditions	Levels of evidence	
	1++	High-quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias.
	1+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias.
	1-	Meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a high risk of bias.
	2++	High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies. High-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias or chance and a high probability that the relationship is causal.
	2+	Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding, bias or chance and a moderate probability that the relationship is causal.
	2-	Case-control or cohort studies with a high risk of confounding, bias or chance and a significant risk that the relationship is not causal.
	3	Non-analytic studies e.g. case reports, case series
	4	Expert opinion, formal consensus
	No Grades of Recommendation	

American Diabetes Association	Levels of evidence	
	A	<p>Clear evidence from well-conducted generalisable RCTs that are adequately powered, including:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evidence from a well-conducted multicenter trial • Evidence from a meta-analysis that incorporated quality ratings in the analysis <p>Compelling non-experimental evidence e.g. “all or none” rule developed by Center for Evidence Based Medicine at Oxford.</p> <p>Supportive evidence from well-conducted randomised controlled trials that are adequately powered, including:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evidence from a well-conducted trial at one or more institutions • Evidence from a meta-analysis that incorporated quality ratings in the analysis
	B	<p>Supportive evidence from well-conducted cohort studies</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evidence from a well-conducted prospective cohort study or registry • Evidence from a well-conducted meta-analysis of cohort studies <p>Supportive evidence from a well-conducted case-control study</p>
	C	<p>Supportive evidence from poorly controlled or uncontrolled studies</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evidence from RCTs with one or more major or three or more minor methodological flaws that could invalidate the results • Evidence from observational studies with high potential for bias (such as case series with comparison with historical controls) • Evidence from case series or case reports <p>Conflicting evidence with the weight of evidence supporting the recommendation</p>
	E	Expert consensus or clinical experience
No grades of recommendation		

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (OSTEBA)	Levels of evidence	
	1++	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
	1+	Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
	1-	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
	2++	High quality systematic reviews of case control or cohort studies High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
	2+	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
	2-	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
	3	Non-analytic studies, eg case reports, case series
	4	Expert opinion
	Grades of Recommendation	
	A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++, and directly applicable to the target population; <i>or</i> A body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
	B	A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; <i>or</i> Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+
	C	A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; <i>or</i> Extrapolated evidence from studies rated as 2++
	D	Evidence level 3 or 4; <i>or</i> Extrapolated evidence from studies rated as 2+
	Good Practice Points	
Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group		

Domus Medica	Levels of evidence	
	1	At least two independently conducted studies with similar results belong to one of the following types: -an RCT of good quality -an independent blind comparison of a diagnostic test with the reference test of good quality -a prospective cohort study of good quality with a follow-up of 80% or more -a systematic review or meta-analysis of this type of articles with a high degree of consistency
	2	At least two independently conducted studies with similar results exist which belong to one of the following types: -an RCT of moderate quality -an independent blind comparison of a diagnostic test with the reference test of moderate quality -a retrospective cohort study of moderate quality or case-control study -a systematic review or meta-analysis of this of type articles with a high degree of consistency
	3	Where comparative evidence of good quality is missing level 3 evidence is used. This means: -no RCTs of good quality -only one study of moderate quality and no meta-analyses of studies with moderate quality -results of RCTs or meta-analyses are contradictory -This level also includes the consistent opinion of at least two experts, recommendation or conclusion obtained after reviewing all available material and a consensus within the authorship.
No grades of recommendations		

3.2.3. Included populations – Interventions – Outcomes

<p>American College of Physicians 2012</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Adults with type 2 diabetes - Oral pharmacologic treatment for hyperglycemia in type 2 diabetes (Combination therapies with more than 2 agents are not included in the review. Data on α-glucosidase inhibitors excluded.) - All-cause mortality, hemoglobin A1c levels, cardiovascular morbidity and mortality, weight, cerebrovascular morbidity, plasma lipid levels, neuropathy, nephropathy, retinopathy, adverse effects
<p>SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2010</p>	<ul style="list-style-type: none"> - People with type 1 and type 2 diabetes - Oral and injectable glucose-lowering agents and insulins - Mortality, hemoglobin A1c levels, cardiovascular disease, microvascular morbidity, hypoglycemia, weight gain, adverse effects
<p>NICE The National Collaborating Centre for Chronic Conditions 2008, 2009, 2010</p>	<ul style="list-style-type: none"> - People with type 2 diabetes - Oral and injectable glucose-lowering agents and insulins - Mortality, hemoglobin A1c levels, cardiovascular disease, microvascular morbidity, hypoglycemia, weight gain, fasting plasma glucose, lipid profile, quality of life, adverse effects
<p>American Diabetes Association 2012</p>	<ul style="list-style-type: none"> - People with type 1 and type 2 diabetes, including children - Oral and injectable glucose-lowering agents and insulins - Mortality, cardiovascular events, hypoglycemia, weight, adverse effects, lipid profile
<p>Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (OSTEBA) 2008</p>	<ul style="list-style-type: none"> - People with type 2 diabetes. Focus on outpatient context. Exclusion of gestational diabetes. - Oral and injectable glucose-lowering agents and insulins - Mortality, microvascular complications, macrovascular complications, amputations, weight, adverse events
<p>Domus Medica 2009</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Adult patients with type 2 diabetes - Oral and injectable glucose-lowering agents and insulins - Mortality, microvascular complications, macrovascular complications, amputations, weight, adverse events

3.2.4. Members of development group - Target population

American College of Physicians 2012	-NA -Internists, family physicians, other clinicians
SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2010	-Multidisciplinary (physicians, nurses, general practitioners, dietitians, health psychologists, pharmacists) groups of practising clinicians. Involvement of patient representatives. -People with diabetes, their carers and those who interact with people with diabetes outside of the NHS
NICE The National Collaborating Centre for Chronic Conditions 2008, 2009, 2010	-Healthcare professionals (general practitioners, specialists, nurses, primary care pharmacists), health economists, chemical pathologists and patient groups -All healthcare professionals, people with type 2 diabetes and their parents and carers, patient support groups, commissioning organisations and service providers
American Diabetes Association 2012	-Health care professionals, scientists and lay people -Clinicians, patients, researchers, payers.
Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (OSTEBA) 2008	-Primary care (medicine, nursing, pharmacy), specialised care (endocrinologists and nursing educators on diabetes) and professionals experienced in the creation of a Clinical Practice Guideline. -Diabetes educators, family physicians, primary care and specialised nursing professionals, endocrinologists and other professionals who attend these patients in outpatient visits (ophthalmologists, internists, cardiologists, nephrologists, chiropodists, general and vascular surgeons, etc.)
Domus Medica 2009	-General practitioners, endocrinologists, cardiologists, ophthalmologists, nurses, diabetes educators, dieticians, members of the Flemish Diabetes association -Primary care for people with type 2 diabetes

3.2.5. Recommendations

<p>American College of Physicians 2012</p>	<p><u>Recommendation 1:</u> ACP recommends that clinicians add oral pharmacologic therapy in patients diagnosed with type 2 diabetes when lifestyle modifications, including diet, exercise, and weight loss, have failed to adequately improve hyperglykemia. (Grade: strong recommendation; high-quality evidence) The goal for HbA1c should be based on individualised assessment of risk for complications from diabetes, comorbidity, life expectancy, and patient preferences. An HbA1c level less than 7% (53 mmol/mol) based on individualised assessment is a reasonable goal for many but not all patients. Metformin is more effective than other pharmacologic agents in reducing glycemic levels and is not associated with weight gain. In addition, metformin aids in decreasing weight and reduces LDL cholesterol and triglyceride levels. Metformin was also associated with slightly lower all-cause mortality and cardiovascular mortality compared with sulfonylureas. Finally, metformin is associated with fewer hypoglycemic episodes and is cheaper than most other pharmacologic agents. Metformin is contraindicated in patients with impaired kidney function, decreased tissue perfusion or hemodynamic instability, liver disease, alcohol abuse, heart failure, and any condition that might lead to lactic acidosis. (No quality of evidence reported)</p> <p><u>Recommendation 2:</u> ACP recommends that clinicians prescribe monotherapy with metformin for initial pharmacologic therapy to treat most patients with type 2 diabetes. (Grade: strong recommendation; high-quality evidence).</p> <p><u>Recommendation 3:</u> ACP recommends that clinicians add a second agent to metformin to treat patients with persistent hyperglycemia when lifestyle modifications and monotherapy with metformin fail to control hyperglycemia. (Grade: strong recommendation; high-quality evidence) No good evidence supports one combination therapy over another, even though some evidence shows that the combination of metformin with another agent generally tends to have better efficacy than any other monotherapy or combination therapy. However, combination therapies are also associated with an increased risk for adverse effects compared with monotherapy. Generic sulfonylureas are the cheapest second-line therapy; however, adverse effects are generally worse with combination therapies that include a sulfonylurea. Although this guideline addresses only oral pharmacological therapy, patients with persistent hyperglycemia despite oral agents and lifestyle interventions may need insulin therapy.</p>
--	--

<p>SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2010</p>	<p>-An HbA1c target of 7.0% (53 mmol/mol) among people with type 2 diabetes is reasonable to reduce the risk of microvascular disease and macrovascular disease (A). A target of 6.5% (48 mmol/mol) may be appropriate at diagnosis. Targets should be set for individuals in order to balance benefits with harms, in particular hypoglycaemia and weight gain (A).</p> <p>- Metformin should be considered as the <u>first line</u> oral treatment option for overweight patients with type 2 diabetes (A).</p> <p>- Sulphonylureas should be considered as <u>first line</u> oral agents in patients who are not overweight, who are intolerant of, or have contraindications to, metformin (A).</p> <p>Metformin is no longer contraindicated in patients with heart failure and diabetes (1+)</p> <p>-Sulphonylurea are <u>second line</u> options when targets are not reached with metformin.</p> <p>- Pioglitazone can be a <u>second line</u> option when targets are not reached with metformin and hypos are a concern and there is no heart failure. Pioglitazone can be added as third line option to metformin and sulphonylurea therapy, or substituted for either in cases of intolerance (A). The risk of fracture should be considered in the long term care of female patients treated with pioglitazone (B). Patients prescribed pioglitazone should be made aware of the increased risk of peripheral oedema.</p> <p>-DPP-4 inhibitors may be used to improve blood glucose control in people with type 2 diabetes (A). They can be a <u>second line</u> option when targets are not reached with metformin and hypos are a concern or weight gain is a concern. They are also a <u>third line</u> option when targets are not reached and weight gain is a concern.</p> <p>- Alpha-glucosidase inhibitors can be used as monotherapy for the treatment of patients with type 2 diabetes if tolerated (B).</p> <p>-Insulin is a <u>third line</u> option for people who are willing to self inject. NPH insulin before bedtime should initially be started.</p> <p>- GLP-1 agonists (<i>exenatide or liraglutide</i>) may be used to improve glycaemic control in obese adults ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) with type 2 diabetes who are already prescribed metformin and/or sulphonylureas. A GLP-1 agonist will usually be added as a <u>third line</u> agent in those who do not reach target glycaemia on dual therapy with metformin and sulphonylurea (<i>as an alternative to adding insulin therapy</i>) (A). Liraglutide may be used as a third line agent to further improve glycaemic control in obese adults ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) with type 2 diabetes who are already prescribed metformin and a thiazolidinedione and who do not reach target glycaemia (A). Careful clinical judgement must be applied in relation to people with long duration of type 2 diabetes on established oral glucose-lowering drugs with poor glycaemic control (>10 years, these individuals being poorly represented in published studies) to ensure insulin therapy is not delayed inappropriately for the perceived benefits of GLP-1 agonists (Good clinical practice).</p> <p>-Oral metformin and sulphonylurea therapy should be continued when insulin therapy is initiated to maintain or improve glycaemic control (A).</p>
--	--

<p>NICE The National Collaborating Centre for Chronic Conditions 2008, 2009, 2010</p>	<p><u>-Initial therapy:</u> Start metformin treatment in a person whose blood glucose is inadequately controlled by lifestyle interventions alone (HbA1c \geq 6.5%, 48 mmol/mol)(level 1++). Review the dose of metformin if the eGFR is below 45ml/minute/1.73m². Stop metformin if the serum creatinine is below 30ml/min/1.73m². Consider a sulfonylurea as an option for first-line glucose lowering-therapy if: -the person is not overweight -metformin is not tolerated or contraindicated -a rapid response to therapy is required because of hyperglycaemic symptoms.</p> <p><u>-Second-line therapy:</u> Add a sulfonylurea as second-line therapy when blood glucose control remains, or becomes inadequate with metformin (HbA1c \geq 6.5%, 48 mmol/mol) (level 1+/1++). Consider offering a rapid-acting insulin secretagogue to a person with non-routine daily lifestyle patterns. Consider substituting pioglitazone or a DDP-4 inhibitor for the sulfonylurea if there is a significant risk of hypoglycemia (or its consequences) or a sulfonylurea is contraindicated or not tolerated.</p> <p><u>-Third-line therapy:</u> Add insulin as third-line therapy when blood glucose control remains, or becomes inadequate with metformin + sulfonylurea (HbA1c \geq 7.5%, 58 mmol/mol) (level 1+/1++). Consider adding sitagliptin or pioglitazone instead of insulin if insulin is unacceptable (because of employment, social, recreational or other personal issues, or obesity). Consider adding a GLP-1 mimetic (exenatide, liraglutide) as third-line therapy to first-line metformin and a second-line sulfonylurea when control of blood glucose remains or becomes inadequate (HbA1c \geq 7.5% (58 mmol/mol), or other higher level agreed with the individual), and the person has: a body mass index (BMI) \geq 35.0 kg/m² in those of European descent and specific psychological or medical problems associated with high body weight, or a BMI < 35.0 kg/m², and therapy with insulin would have significant occupational implications or weight loss would benefit other significant obesity-related comorbidities (no level of evidence).</p>
---	---

<p>American Diabetes Association 2012</p>	<p>-At the time of type 2 diabetes diagnosis, initiate metformin therapy along with lifestyle interventions, unless metformin is contraindicated. (A). - Metformin contra-indications: reduced kidney function (no level of evidence reported) - In newly diagnosed type 2 diabetic patients with markedly symptomatic and/or elevated blood glucose levels or A1C, consider insulin therapy, with or without additional agents, from the outset. (E) - If noninsulin monotherapy at maximal tolerated dose does not achieve or maintain the A1C target (<7%, 53 mmol/mol) over 3–6 months, add a</p>
---	--

	second oral agent, a GLP-1 receptor agonist, or insulin. (E) Choice is based on patient and drug characteristics, with the overriding goal of improving glycaemic control while minimizing side effects.
--	--

<p>Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (OSTEBA) 2008</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Metformin is the drug selected for people overweight or suffering from obesity (BMI 25,0 kg/m²)(A). - In obese diabetics, the treatment with metformin, in comparison with conventional therapy (sulfonylureas or insulin), reduces the risk of any event related with diabetes (1+). -Metformin is also the first line option for people not overweight (B). - Glycemic control, achieved with metformin, measured as the HbA_{1c}, reduction in non-obese patients is similar to that of obese patients (2+). Metformin is contraindicated for patients with renal failure (serum creatinine over 1,5 mg/dl for men and 1,4 mg/dl for women).(C) -Metformin, second generation sulfonylureas, repaglinide and glitazones are similar in effectiveness as regards HbA_{1c} reduction (nateglinide and alpha-glucosidases inhibitors seem to be less effective) (1++). - Sulfonylureas should be considered as initial treatment when metformin is not tolerated or is contraindicated and it can be used on patients not overweight (A). - Glinides can play a role to improve glycemic control in patients with non-routine models (no regular meals or missed meals)(B). - Acarbose can be considered an alternative therapy when there is intolerance or contraindication to the rest of oral antidiabetic drugs (B). - Glitazones should not be used as first line drugs (B). - Therapy with incretins is effective in the improvement of glycemic control measured as a decrease of HbA_{1c}. GLP-1 analogues produce weight loss, while the DPP4-inhibitors have no effect on weight. The GLP-1 analogues have frequent gastrointestinal adverse effects. The DPP4 inhibitors have a higher infection risk (nasopharyngitis, urinary infection) and headaches. There are no data on long-term safety (1++). -Sulfonylureas should be added to metformin when glycemic control is not appropriate (A). -In case of intolerance to sulfonylureas or in patients with non-routine intake models, glinides can be used (B). -Glitazones are second line drugs within a combined therapy. Their use could be considered individually when there is poor glycemic control as well as intolerance or contraindication to other oral antidiabetic drugs. In this case, the use of pioglitazone is recommended (B). -The data on the comparisons of the different oral anti-diabetic drugs are not conclusive, due to the methodological diversity and the lack of sufficient RCTs (1+). -Should there be an inadequate control of glycaemia despite using a double optimized oral therapy, the use of treatment with insulin is recommended (A). -When an insulin treatment is started, it is recommended to maintain the metformin and / or sulfonylurea therapy (A). -Triple oral therapy can be recommended after an evaluation of the potential cardiovascular risks in specific patients with insulinization problems (B).
---	--

Domus Medica 2009	<p>-In type 2 diabetic patients medical treatment starts with metformin (level of evidence 1). For most patients the HbA1c target should be lower than 7% (53mmol/mol).</p> <p>- Situations in which lactic acid production can be increased, or clearance could be impaired are a contra-indication for metformin. A decreased kidney function (creatinin ≥ 1.5mg/dl in men and ≥ 1.4mg/dl in women) is also a contra-indication for metformin (no level of evidence reported).</p> <p>-Sulfonylurea are a good second choice.</p> <p>-If despite maximal oral therapy (maximum 2 oral agents) treatment goals are not achieved, insulin should be started immediately (level of evidence 1).</p>
----------------------	--

3.3. Prediabetes

3.3.1. Selected guidelines

American Diabetes Association	Standards of Medical Care in Diabetes - 2012 Diabetes Care, vol 35, suppl 1, January 2012
Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (OSTEBA)	Clinical Practice Guideline for type 2 Diabetes Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2008. Guías de Práctica Clínica en el SNS: OSTEBA Nº 2006/08
NICE The National Collaborating Centre for Chronic Conditions	Preventing type 2 diabetes: risk identification and interventions for individuals at high risk. Issued July 2012.

3.3.2. Levels of evidence / grades of recommendation

American Diabetes Association 2012	Levels of Evidence	
	A	<p>Clear evidence from well-conducted, generalizable, RCTs that are adequately powered, including:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evidence from a well-conducted multicenter trial • Evidence from a meta-analysis that incorporated quality ratings in the analysis <p>Compelling non-experimental evidence e.g. “all or none” rule developed by Center for Evidence Based Medicine at Oxford</p> <p>Supportive evidence from well-conducted randomised controlled trials that are adequately powered, including:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evidence from a well-conducted trial at one or more institutions • Evidence from a meta-analysis that incorporated quality ratings in the analysis
	B	<p>Supportive evidence from well-conducted cohort studies</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evidence from a well-conducted prospective cohort study or registry • Evidence from a well-conducted meta-analysis of cohort studies <p>Supportive evidence from a well-conducted case-control study</p>
	C	<p>Supportive evidence from poorly controlled or uncontrolled studies</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evidence from RCTs with one or more major or three or more minor methodological flaws that could invalidate the results • Evidence from observational studies with high potential for bias (such as case series with comparison with historical controls) • Evidence from case series or case reports <p>Conflicting evidence with the weight of evidence supporting the recommendation</p>
	E	Expert consensus or clinical experience
No grades of recommendation		

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (OSTEBA) 2008	Levels of evidence	
	1++	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
	1+	Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
	1-	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
	2++	High quality systematic reviews of case control or cohort studies High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
	2+	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
	2-	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
	3	Non-analytic studies e.g. case reports, case series
	4	Expert opinion
	Grades of Recommendation	
	A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++, and directly applicable to the target population; <i>or</i> A body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
	B	A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; <i>or</i> Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+
	C	A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; <i>or</i> Extrapolated evidence from studies rated as 2++
	D	Evidence level 3 or 4; <i>or</i> Extrapolated evidence from studies rated as 2+
	Good Practice Points	
	Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group	

NICE The National Collaborating Centre for Chronic Conditions 2012	Quality appraisal of the evidence. No grades of recommendation	
	++	All or most of the checklist criteria have been fulfilled. Where they have not been fulfilled, the conclusions are very unlikely to alter.
	+	Some of the checklist criteria have been fulfilled. Those criteria that have not been fulfilled or not adequately described are unlikely to alter the conclusions.
	-	Few or no checklist criteria have been fulfilled. The conclusions of the study are likely or very likely to alter.
List of checklist criteria available on www.nice.org.uk ; methods for the development of NICE public health guidance (second edition).		

3.3.3. Definition of prediabetes – Interventions

<p>American Diabetes Association 2012</p>	<p>-Prediabetes: 2-h values in the OGTT of 140mg/dl to 199 mg/dl (IGT: impaired glucose tolerance), FPG (fasting plasma glucose) of 100-125mg/dl or an HbA1C of 5.7 (38 mmol/mol) to 6.4% (46 mmol/mol)(E) -Diet, exercise and pharmacological treatment</p>
<p>Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (OSTEBA) 2008</p>	<p>-Intermediate hyperglycemias or pre-diabetic stage: Fasting plasma glycemia 110-125 mg/dl (WHO and IDF) or impaired glucose tolerance: 140-200 mg/dl 2h after 75g glucose intake. -Diet, exercise and pharmacological treatment</p>
<p>NICE The National Collaborating Centre for Chronic Conditions 2012</p>	<p>-Prediabetes: Pre-diabetes refers to raised (but not in the diabetic range) blood glucose levels (also known as non-diabetic hyperglycemia, impaired glucose regulation). Guideline does not use the term prediabetes. After a risk assessment using a validated risk assessment tool and if indicated a blood test, patients are divided in 3 groups: moderate risk, high risk and possible type 2 diabetes. Moderate risk: fasting plasma glucose <99mg/dl or HbA1C < 6.0% (42mmol/mol) High risk: fasting plasma glucose 99-125 mg/dl or HbA1c 6.0-6.4% (42-47 mmol/mol) Possible type 2 diabetes: fasting plasma glucose ≥126 mg/dl or HbA1c ≥6.5% (≥48 mmol/mol) -Intensive lifestyle-change programmes, physical activity, weight management advice, dietary advice and pharmacological treatment.</p>

3.3.4. Members of development group - Target population

<p>American Diabetes Association 2012</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Health care professionals, scientists and lay people - Clinicians, patients, researchers, payers
<p>Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (OSTEBA) 2008</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Primary care (medicine, nursing, pharmacy), specialised care (endocrinologists and nursing educators on diabetes) and professionals experienced in the creation of a Clinical Practice Guideline - Diabetes educators, family physicians, primary care and specialised nursing professionals, endocrinologists and other professionals who attend these patients in outpatient visits (ophthalmologists, internists, cardiologists, nephrologists, chiropractors, general and vascular surgeons, etc.)
<p>NICE The National Collaborating Centre for Chronic Conditions 2012</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Public health practitioners, clinicians, representatives of the public, academics and technical experts. - GPs, nurses and other health professionals, as well as commissioners and managers within the NHS, local authorities and the wider public, private, voluntary and community sectors, pharmacists, occupational health specialists, optical practitioners, those involved in the NHS Health Check Programme and all those who deliver dietary, physical activity and weight management services

3.3.5. Recommendations

<p>American Diabetes Association 2012</p>	<p>-Patients with IGT (A), IFG (E), or an HbA1C of 5.7–6.4% (38-46 mmol/mol)(E) should be referred to an effective ongoing support program targeting weight loss of 7% of body weight and increasing physical activity to at least 150 min per week of moderate activity such as walking.</p> <p>-Metformin therapy for prevention of type 2 diabetes may be considered in those with IGT (A), IFG (E), or an A1C of 5.7–6.4% (38-46 mmol/mol) (E), especially for those with BMI > 35 kg/m², age < 60 years, and women with prior GDM. (A)</p> <p>-At least annual monitoring for the development of diabetes in those with prediabetes is suggested. (E)</p>
<p>Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (OSTEBA) 2008</p>	<p>-The structured interventions which enable physical exercise and diet reduce the risk to develop diabetes [RR 0.51 (95%CI: 0.44-0.60); NNT 6.4] in patients with pre-diabetes. (1++)</p> <p>-The interventions with anti-diabetic drugs (metformin and acarbose) reduce the risk to develop diabetes [RR 0.70 (95% CI: 0.62-0.79); NNT 11 (8 to 15)].(1++)</p> <p>-An intensive intervention on lifestyle – hypocaloric diet, low in fat, physical exercise (at least two hours per week) and a program of educational sessions – is more effective than metformin to prevent diabetes. (1++)</p> <p>Recommendations: Structured programs which foster physical exercise and diet are advised for patients with Impaired Glucose Tolerance or Altered Basal Glycemia (A). The use of pharmacological treatments in patients with Impaired Glucose Tolerance or Altered Basal Glycemia is not recommended (A).</p>
<p>NICE The National Collaborating Centre for Chronic Conditions 2012</p>	<p>-Patients with moderate risk: offer a brief intervention to discuss the risks of developing diabetes, help modifying individual risk factors and offer tailored support services</p> <p>-Patients with high risk: offer an intensive lifestyle-change program to increase physical activity, achieve and maintain weight loss and increase dietary fibre, reduce fat intake (particularly saturated fat).</p> <p>-Patients with possible type 2 diabetes: perform a blood test to confirm or reject the presence of type 2 diabetes.</p> <p>Use clinical judgement on whether to offer metformin:</p> <p>-In adults at high risk whose blood glucose measure (fasting plasma glucose or HbA1c) shows they are still progressing towards type 2 diabetes, despite their participation in an intensive lifestyle-change programme.</p> <p>- In adults at high risk who are unable to participate in lifestyle-change programmes because of a disability or for medical reasons.</p> <p>The HR (0.64, 95%BI 0.53-0.67) for oral diabetes drugs was based on twelve studies: three multi-country studies: all ++</p> <p>Use clinical judgement on whether to offer Orlistat:</p> <p>- In Adults who have a BMI of 28.0 kg/m² or more, whose blood glucose measure (fasting plasma glucose or HbA1c) shows they are still</p>

	<p>progressing towards type 2 diabetes. In particular, this includes those who are not benefiting from lifestyle-change programmes, or who are unable to participate in physical activity because of a disability or for medical reasons.</p> <p>For anti-obesity drugs, the HR (0.67, 95%BI 0.55-0.81) was based on two studies, both ++.</p>
--	--

3.4. Conclusions from guidelines

Type 2 diabetes

Pharmacologic therapy in patients diagnosed with type 2 diabetes should be started when lifestyle modifications, including diet, exercise, and weight loss, have failed to adequately improve hyperglycemia. Most guidelines recommend a HbA1c target of 7 % (53mmol/mol).

5/6 guidelines consider metformin as first choice for all patients, 1 guideline (SIGN) reserves it for overweight people. Sulfonylurea are second choice. When targets are not reached with monotherapy a second agent should be started. Most guidelines recommend sulfonylurea in addition to metformin. If sulfonylurea are not appropriate other anti-diabetic drugs (pioglitazone, meglitinides, DPP-4 inhibitors) can be used depending on patient characteristics and preferences. Most guidelines recommend insulin as first choice for third-line therapy. If insulin is not appropriate other anti-diabetic drugs (pioglitazone, DPP-4 inhibitors, GLP-1 analogues) can be used depending on patient characteristics and preferences.

Prediabetes

Prediabetes refers to raised (but not in the diabetic range) blood glucose levels. The selected guidelines use different diagnostic criteria. The emphasis is on lifestyle interventions with diet and exercise. Two (2/3) guidelines consider pharmacologic therapy with metformin in selected patients as an option, one guideline does not recommend metformin.

4. Samenvatting van de resultaten: HbA1c doel: intensieve behandeling versus standaard/conventionele behandeling

4.1. Hypoglykemiërend sulfamide of insuline (intensieve behandeling) vs dieet (conventionele behandeling)

Sulphonylurea or insulin vs diet (UKPDS group: UKPDS33)					
Ref	Duration	Population	Therapy/Target	Results	
UKPDS 33	median 10.0y	n= 3867 newly diagnosed type 2 diabetes median age: 54y	Sulphonylurea or insulin(intensive) vs diet (conventional) Target: int FPG<6mmol/l vs con FPG<15mmol/l	HbA1c	Int: 7.0% (95%CI: 6.2-8.2) Con: 7.9% (95%CI: 6.9-8.8) p<0.001
				Any DM-related endpoint (macrovascular and microvascular)(PE)	Int: 40.9 events/1000py Con: 46.0 events/1000py RR=0.88 (95%CI: 0.79-0.99) SS, p=0.029 NNT²=19.6 (treat 19.6 patients for 10y to prevent one patient developing any of these events)
				Diabetes-related death (PE)	Int: 10.4 events/1000py Con: 11.8 events/1000py RR=0.90 NS, p=0.34
				Mortality(PE)	Int: 17.9 events/1000py Con: 18.9 events/1000py RR=0.94 (95%CI: 0.80-1.10) NS: p=0.44
				Myocardial infarction	Int: 14.7 events/1000py Con: 17.4 events/1000py RR=0.84 (95%CI: 0.71-1.00) NS: p=0.052
				Stroke	Int: 5.6 events/1000py Con: 5.0 events/1000py RR=1.11 (95%CI: 0.81-1.51) NS: p=0.52
				Microvascular disease	Int: 8.6 events/1000py Con: 11.4 events/1000py RR=0.75 (95%CI: 0.60-0.93) SS, p=0.0099 <i>NNT³ = 42 (treat 42 for median 10y to prevent 1 extra event)</i>
				Adverse event Major hypoglycemic episodes	Con: 0.7% per year Int: +/- 1.4% per year SS: p<0.0001

Quality	Consistency	Directness	Imprecision
-1 for low jadad, composite EP, (directness)	NA	OK	OK
Grade assessment: moderate quality of evidence			

De UKPDS 33 (nieuw gediagnosticeerde type 2-diabetes, niet-obese patiënten- sulfonylurea of insuline versus dieet) vond een statistisch significante reductie van het risico op elk diabetes-gerelateerd eindpunt (primair eindpunt: macro- en microvasculaire events) en van het risico op microvasculaire aandoeningen door een intensieve glykemiecontrole waarbij de nuchtere plasma glucoseconcentratie onder 6 mmol/l bleef.

² As reported in the original study

³ Calculated by Farmaka, using 'crude' event rates (persons with an event) from original study

4.2. Metformine (intensieve behandeling) vs dieet (conventionele behandeling)

Metformin vs diet (UKPDS group: UKPDS 34)					
Ref	Duration	Population	Therapy/Target	Results	Ref
UKPDS 34	median 10.7y	n= 753 newly diagnosed diabetes type 2 median age: 53y	Metformin vs diet Target: int FPG<6mmol/l vs con FPG<15mmol/l	HbA1c	Int: 7.4% vs con: 8.0% NT
				Any DM-related endpoint (macrovascular and microvascular) (PE)	Int: 29.8 events/1000py Con: 43.3 events/1000py RR=0.68 (95%CI: 0.53-0.87) SS, p=0.0023 <i>NNT⁴: 10 (treat 10 patients for median 10.7y to prevent 1 extra patient having an event)</i>
				Diabetes-related death (PE)	Int: 7.5 events/1000py Con: 12.7 events/1000py RR=0.58 (CI: 0.37-0.91) SS, p=0.017 in favour of int <i>NNT³=19 (treat 19 patients for median 10.7y to prevent 1 extra death from diabetes)</i>
				Mortality(PE)	Int: 13.5 events/1000py Con: 20.6 events/1000py RR=0.64 (95%CI: 0.45-0.91) SS, p=0.011 <i>NNT=14NNT³=14 (treat 14 patients for median 10.7y to prevent 1 extra death)</i>
				myocardial infarction	Int: 11.0 events/1000py Con: 18.0 events/1000py RR=0.61 (95%CI: 0.41-0.89) SS, p=0.01 <i>NNT³=16 (treat 16 for median 10.7y to avoid 1 extra MI)</i>
				Stroke	Int: 3.3 events/1000py Con: 5.5 events/1000py RR=0.59 (95%CI: 0.29-1.18) NS: p=0.13
				Microvascular disease	Int: 6.7 vs con: 9.2 RR=0.71 (95%CI: 0.43-1.19) NS: p=0.19
				Adverse event	Major hypoglycemic episodes Int: 0% vs con: 0.7% per year NT

<u>Quality</u> -1 for low jadad, composite EP, (directness)	<u>Consistency</u> NA	<u>Directness</u> OK	<u>Imprecision</u> OK
Grade assessment: moderate quality of evidence			

UKPDS 34 (nieuw gediagnosticeerde type 2-diabetes, obese patiënten – metformine versus dieet) rapporteerde eveneens een significante risicoreductie op dit primaire eindpunt bij een intensieve glykemiecontrole met eenzelfde target en bovendien ook voor de harde eindpunten hartinfarct en mortaliteit.

⁴ NNT as reported by ACP journal club (calculated with 'crude' event rates (persons with an event) from original study). ACP Journal Club. 1999 Jan-Feb; 130:3.

Beide studies dateren reeds van 1998 en de intensieve glykemiecontrole is sedertdien strenger geworden, waardoor deze intensieve behandelingsgroep te vergelijken is met de standaard groepen in de recentere studies.

4.3. Intensieve behandeling (target HbA1c <6.0%) vs conventionele behandeling (target HbA1c 7.0-7.9%)

Intensive target HbA1c (<6.0%) vs conventional target (7.0-7.9%) (ACCORD study group 2008)					
Ref	Duration	Population	Therapy/Target	Results	Ref
ACCORD study group	mean 3.5y	n= 10251 median duration DM: 10y cardiovascular high-risk patients mean age: 62y	≥2 classes of hypoglycemic agents plus other drugs vs diet or pharmacological treatment or both Target: int HbA1c<6.0% vs con HbA1c 7.0-7.9%	HbA1c	Stand: 7.5% vs Intens: 6.4% NT
				Nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke or death from cardiovascular causes (PE)	Stand: 2.29% patients per year Intens: 2.11% patients per year HR=0.90 (95%CI: 0.78-1.04) NS: p=0.16
				Cv mortality	Stand: 0.56% patients per year Intens: 0.79% patients per year HR=1.35 (95%CI: 1.04-1.76) SS: p=0.02 <i>NNH⁵=125 (treat 125 intensively for study duration to cause 1 extra CV death)</i>
				Mortality	Stand: 1.14% patients per year Intens: 1.41% patients per year HR=1.22 (95%CI: 1.01-1.46) SS: p=0.04 <i>NNH⁴=95 (treat 95 intensively for mean 3.5y to cause 1 extra death)</i>
				Nonfatal myocardial infarction (SE) (% patients per year)	Stand: 1.45% patients per year Intens: 1.11% patients per year HR=0.76 (CI: 0.62-0.92) SS: p=0.004 in favour of intensive treatment <i>NNT⁴= 104 (treat 104 intensively for mean 3.5y to prevent 1 extra nonfatal MI)</i>
Adverse event (% per year)	Hypoglycemia requiring medical assistance Stand: 1.0% episodes/y Intens: 3.1% episodes/y SS: P<0.001				

Tien jaar later rapporteerde de ACCORD-studie (mediane duur diabetes 10 jaar, hoog cardiovasculair risico, target HbA1c<6%) een hoger aantal overlijdens in de intensieve behandelingsgroep en besloot men om deze arm van de studie na 3.5 jaar stop te zetten en alle patiënten over te schakelen op de standaard behandeling.

GRADE: zie meta-analyse verderop

⁵ Calculated by Farmaka, using 'crude' event rates (persons with an event) from original study

4.4. Intensieve behandeling (target HbA1c <6.5%) vs conventionele behandeling (conventionele target)

Intensive target HbA1c ≤6.5% vs conventional target (local guidelines) (ADVANCE collaborative group 2008)					
Ref	Duration	Population	Therapy/Target	Results	Ref
ADVANCE collaborative group	median 5.0y	n= 11140 median duration DM: 7.9y history of cardiovascular disease mean age: 66y	Gliclazide plus other drugs vs continuation of current treatment (substitute gliclazide with another sulfonylurea) Target: int HbA1c≤6.5% vs con ~local guidelines	HbA1c	Stand: 7.3% vs Intens: 6.5% SS: p<0.001
				Macrovascular and microvascular events (PE)	Stand: 20.0% of patients Intens: 18.1% of patients HR=0.90 (95%CI: 0.82-0.98) SS: p=0.01 <i>NNT⁶=52 (treat 52 intensively for median 5y to prevent one extra macro or microvasc event)</i>
				Major microvascular events (PE)	Stand: 10.9% of patients Intens: 9.4% of patients HR=0.86 (CI: 0.77-0.97) SS: p=0.01 in favour of intensive treatment <i>NNT⁵= 70 (treat 70 for median 5.0y to prevent 1 extra microvasc event)</i>
				Cv mortality	Stand: 5.2% of patients Intens: 4.5% of patients HR=0.88 (95%CI: 0.74-1.04) NS: p=0.12
				Mortality	Stand: 9.6% vs Intens: 8.9% HR=0.93 (95%CI: 0.83-1.06) NS: p=0.28
				Adverse event	Severe hypoglycemia Stand: 1.5% of patients vs Intens: 2.7% of patients HR=1.86 (95%CI: 1.42-2.40) P<0.001

De ADVANCE-studie (mediane duur diabetes 8 jaar, cardiovasculair risico patiënten, target HbA1c≤6.5%) noteerde een reductie in het samengesteld primair eindpunt 'macrovasculair en microvasculaire events', en in het secundair eindpunt microvasculaire eindpunten, maar niet in de macrovasculaire eindpunten, in de groep met intensieve glykemiecontrole.

GRADE: zie meta-analyse verderop

⁶ Calculated by Farmaka, using 'crude' event rates (persons with an event) from original study

4.5. Intensieve behandeling vs standaard behandeling (absolute reductie van 1.5% vs controle)

Intensive target vs standard target (absolute reduction of 1.5% vs control) (Duckworth 2009)					
Ref	Duration	Population	Therapy/Target	Results	Ref
Duckworth 2009	median 5.6y	n= 1791 median duration of DM: 11.5y predominantly men (veterans) mean age: 60.4y 40% had cv event	Glimepiride or metformin, plus rosiglitazone, or insulin vs same treatment but other target Target: absolute reduction of 1.5% in HbA1c int compared to con	HbA1c	Stand: 8.4% vs Intens: 6.9% Goal achieved: absolute between-group difference of 1.5%
				Time to first major cardiovascular event° (PE)	HR=0.88 (CI: 0.74-1.05) NS: p=0.14
				Cv events (event rate)	Stand: 33.5% vs Intens: 29.5% RRR=11.9% NT
				Cv mortality (% of patients)	Stand: 3.7% vs Intens: 4.5% NS
				Mortality (% of patients)	Stand: 10.6% vs Intens: 11.4% HR=1.07 (95%CI: 0.81-1.42) NS: p=0.62
				Adverse event	Stand: 383 episodes vs Intens: 1333 episodes/100 patient years SS: p<0.001

Tenslotte concludeerde men in de VADT-studie (mediane duur diabetes 11.5 jaar, veteranen, target 1.5% verschil in HbA1c tussen groepen) dat er geen significant verschil bestond tussen beide groepen op vlak van cardiovasculaire events, cardiovasculaire mortaliteit of totale mortaliteit.

GRADE: zie meta-analyse verderop

4.6. Meta-analyse: intensieve behandeling vs conventionele behandeling

Meta-analysis intensive vs conventional treatment (Kelly 2009: UKPDS 33, UKPDS 34, ACCORD, ADVANCE, VADT)								
N/n	Duration	Population	Results					
N=5, n=27802	Median: 6.9y	* Early trials (UKPDS 33 and 34): newly diagnosed DMII, mean age: 53y	Cardiovascular disease	RR=0.79 (95%CI: 0.57-1.09)				
			Coronary heart disease	RR=0.78 (95%CI: 0.59-1.04)				
			Stroke	RR=0.91 (95%CI:0.53-1.58)				
			Cardiovascular mortality	RR=0.75 (95%CI: 0.48-1.19)				
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>		
			OK	OK	-1 for indirect comparison	-1 for wide CI		
			Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>					
			All-cause mortality	RR=0.83 (95%CI: 0.59-1.16)				
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>		
			OK	OK	-1	-1		
			Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>					
			Severe hypoglycaemia	RR=1.37 (95%CI: 0.58-3.27)				
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>		
			OK	OK	OK	-1		
			Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>					
		* Recent trials (ACCORD, ADVANCE, VADT): DMII during 10y, mean age: 63y			Cardiovascular disease	RR=0.94 (95%CI: 0.86-1.02)		
					Coronary heart disease	RR=0.91 (95%CI: 0.83-1.01)		
					Stroke	RR=0.97 (95%CI: 0.84-1.12)		
					Cardiovascular mortality	RR=1.13 (95%CI: 0.79-1.63)		
					<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
					OK	-1	OK	OK
					Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>			
					All-cause mortality	RR=1.08 (95%CI: 0.88-1.32)		
					<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
					OK	-1	OK	OK
					Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>			
					Severe hypoglycaemia	RR=2.48 (95%CI: 1.78-3.47)		
					<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
					OK	OK	OK	OK
					Grade assessment: <i>high quality of evidence</i>			
* All trials (UKPDS 33, UKPDS 34, ACCORD, ADVANCE, VADT)			Cardiovascular disease	RR=0.90 (95%CI: 0.83-0.98)				
			Coronary heart disease	RR=0.89 (95%CI: 0.81-0.96)				
			Stroke	RR=0.98 (95%CI:0.86-1.11)				
			Cardiovascular mortality	RR=0.97 (95%CI: 0.76-1.24)				
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>		
			OK	-1	-1 for non uniform targets	OK		
			Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>					
			All-cause mortality	RR=0.98 (95%CI: 0.84-1.15)				
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>		
			OK	-1	-1	OK		
			Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>					
			Severe hypoglycaemia	RR=2.03 (95%CI: 1.46-2.81)				
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>		
			OK	OK	-1	OK		
			Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>					

Meta-analysis intensive vs conventional treatment (Hemmingsen 2011: UKPDS 33, UKPDS 34, ACCORD, ADVANCE, VADT and 15 other trials)						
N/n	Duration	Population	Results			
N=20 n= 29986	3d to 12.5y	Type 2 diabetes (newly diagnosed to 15y duration)	Non-fatal stroke	RR=0.96 (95%CI:0.8-1.16)		
			Non-fatal myocardial infarction	RR=0.87 (95%CI:0.76-1.00)		
			Cardiovascular mortality	RR=1.06 (95%CI:0.9-1.26)		
			<u>Quality</u> OK	<u>Consistency</u> OK	<u>Directness</u> -1 for non-uniform targets	<u>Imprecision</u> -1 *
			Grade assessment: low quality of evidence			
			All-cause mortality	RR=1.01 (95%CI:0.9-1.13)		
			<u>Quality</u> OK	<u>Consistency</u> OK	<u>Directness</u> -1	<u>Imprecision</u> -1 *
			Grade assessment: low quality of evidence			
			Severe hypoglycaemia	RR=2.05 (95%CI:1.39-3.02)		
			<u>Quality</u> OK	<u>Consistency</u> OK	<u>Directness</u> -1	<u>Imprecision</u> OK
Grade assessment: moderate quality of evidence						

* A sensitivity analysis revealed that more data were needed (insufficient power)

Een meta-analyse uitvoeren op basis van bovenstaande studies blijft een heikel punt daar de populatie enerzijds en de targets anderzijds heterogeen zijn. Ook de manier om die targets te bereiken verschilt sterk van studie tot studie.

De meta-analyse van Kelly et al. (2009) die intensieve versus conventionele behandeling vergelijkt, maakt een onderscheid tussen de vroege trials (UKPDS) en de nieuwere trials en vind voor geen enkel hard eindpunt een significant verschil.

GRADE: *low quality of evidence for older trials*
Moderate quality of evidence for recent trials

Wanneer alle trials samen worden beschouwd, ziet men een significante daling van het risico op cardiovasculaire aandoeningen en het risico op coronaire hartziekte in de intensieve groep, doch dit is niet het geval voor totale mortaliteit en cardiovasculaire mortaliteit.

Een recentere meta-analyse (Hemmingsen 2011) had bredere inclusiecriteria en bekijkt gegevens van 20 trials. Hier vindt men voor geen enkel hard eindpunt een verschil tussen de intensieve en conventionele behandeling.

GRADE: *low quality of evidence*

- Door intensieve glykemiecontrole ondervinden type 2-diabetespatiënten significant meer ernstige hypoglykemie-episodes in vergelijking met standaard glykemiecontrole.

GRADE: *moderate quality of evidence*

5. Samenvatting van de resultaten: Type 2-diabetes: monotherapie

5.1. Monotherapie versus placebo

5.1.1. Metformine versus placebo

5.1.1.1. Harde eindpunten. UKPDS34: Metformine (intensieve behandeling) versus dieet (conventionele behandeling)

Metformin vs diet (UKPDS Group: UKPDS 34)					
Ref	Duration	Population	Therapy/Target	Results	Ref
UKPDS 34	median 10.7y	n= 753 newly diagnosed diabetes type 2 median age: 53y	Metformin vs diet Target: int FPG<6mmol/l vs con FPG<15mmol/l	HbA1c	Int: 7.4% vs con: 8.0% NT
				Any DM-related endpoint (macrovascular and microvascular) (PE)	Int: 29.8 events/1000py Con: 43.3 events/1000py RR=0.68 (95%CI: 0.53-0.87) SS, p=0.0023 <i>NNT⁷: 10 (treat 10 patients for median 10.7y to prevent 1 extra patient having an event)</i>
				Diabetes-related death (PE)	Int: 7.5 events/1000py Con: 12.7 events/1000py RR=0.58 (CI: 0.37-0.91) SS, p=0.017 in favour of int <i>NNT³=19 (treat 19 patients for median 10.7y to prevent 1 extra death from diabetes)</i>
				Mortality(PE)	Int: 13.5 events/1000py Con: 20.6 events/1000py RR=0.64 (95%CI: 0.45-0.91) SS, p=0.011 <i>NNT=14NNT³=14 (treat 14 patients for median 10.7y to prevent 1 extra death)</i>
				myocardial infarction	Int: 11.0 events/1000py Con: 18.0 events/1000py RR=0.61 (95%CI: 0.41-0.89) SS, p=0.01 <i>NNT³=16 (treat 16 for median 10.7y to avoid 1 extra MI)</i>
				Stroke	Int: 3.3 events/1000py Con: 5.5 events/1000py RR=0.59 (95%CI: 0.29-1.18) NS: p=0.13
				Microvascular disease	Int: 6.7 vs con: 9.2 RR=0.71 (95%CI: 0.43-1.19) NS: p=0.19
				Adverse event	Major hypoglycemic episodes Int: 0% vs con: 0.7% per year NT

<u>Quality</u> -1 for low jadad, composite EP, (directness)	<u>Consistency</u> NA	<u>Directness</u> OK	<u>Imprecision</u> OK
Grade assessment: moderate quality of evidence			

⁷ NNT as reported by ACP journal club (calculated with 'crude' event rates (persons with an event) from original study). ACP Journal Club. 1999 Jan-Feb; 130:3.

UKPDS 34 (nieuw gediagnosticeerde type 2-diabetes, obese patiënten – metformine versus dieet) rapporteerde een significante risicoreductie op het primaire eindpunt 'any diabetes-related endpoint' bij een intensieve glykemiecontrole en bovendien ook voor de harde eindpunten hartinfarct en mortaliteit.

GRADE : moderate quality of evidence

5.1.2. Hypoglykemiërend sulfamide versus placebo

Geen enkele studie voldeed aan onze inclusiecriteria.

5.1.2.1. Harde eindpunten: UKPDS33: Hypoglykemiërende sulfamiden of insuline vs dieet

Sulphonylurea or insulin vs diet (UKPDS group: UKPDS33)					
Ref	Duration	Population	Therapy/Target	Results	
UKPDS 33	median 10.0y	n= 3867 newly diagnosed type 2 diabetes median age: 54y	Sulphonylurea or insulin(intensive) vs diet (conventional) Target: int FPG<6mmol/l vs con FPG<15mmol/l	HbA1c	Int: 7.0% (95%CI: 6.2-8.2) Con: 7.9% (95%CI: 6.9-8.8) p<0.001
				Any DM-related endpoint (macrovascular and microvascular)(PE)	Int: 40.9 events/1000py Con: 46.0 events/1000py RR=0.88 (95%CI: 0.79-0.99) SS, p=0.029 NNT⁸=19.6 (treat 19.6 patients for 10y to prevent one patient developing any of these events)
				Diabetes-related death (PE)	Int: 10.4 events/1000py Con: 11.8 events/1000py RR=0.90 NS, p=0.34
				Mortality(PE)	Int: 17.9 events/1000py Con: 18.9 events/1000py RR=0.94 (95%CI: 0.80-1.10) NS: p=0.44
				Myocardial infarction	Int: 14.7 events/1000py Con: 17.4 events/1000py RR=0.84 (95%CI: 0.71-1.00) NS: p=0.052
				Stroke	Int: 5.6 events/1000py Con: 5.0 events/1000py RR=1.11 (95%CI: 0.81-1.51) NS: p=0.52
				Microvascular disease	Int: 8.6 events/1000py Con: 11.4 events/1000py RR=0.75 (95%CI: 0.60-0.93) SS, p=0.0099 NNT⁹ = 42 (treat 42 for median 10y to prevent 1 extra event)
				Adverse event Major hypoglycemic episodes	Con: 0.7% per year Int: +/- 1.4% per year SS: p<0.0001

<u>Quality</u> -1 for low jadad, composite EP, (directness)	<u>Consistency</u> NA	<u>Directness</u> OK	<u>Imprecision</u> OK
Grade assessment: moderate quality of evidence			

⁸ As reported in the original study

⁹ Calculated by Farmaka, using 'crude' event rates (persons with an event) from original study

De UKPDS 33 (nieuw gediagnosticeerde type 2-diabetes, niet-obese patiënten- sulfonylurea of insuline versus dieet) vond een statistisch significante reductie van het risico op 'elk diabetes-gerelateerd eindpunt' (primair eindpunt: macro- en microvasculaire events) en het risico op microvasculaire aandoeningen door een intensieve glykemiecontrole waarbij de nuchtere plasma glucoseconcentratie onder 6 mmol/l bleef.

GRADE: moderate quality of evidence

5.1.3. Repaglinide versus placebo

Repaglinide 1-4mg/d vs placebo (Jovanovic 2000)											
N/n	Duration	Population	Results								
N=1 n= 361	24w	Inadequately controlled type 2 diabetes (baseline HbA1c: 8.7%) Using OAD (65%) or diet and exercise (26%) Main exclusion: cardiac disorders, elevated serum creatinine or transaminase levels	Mean HbA1c at 24w Repaglinide 1mg: 8.2% Repaglinide 4mg: 8.2% Placebo: 10.0% P<0.001, SS vs placebo								
			<table border="1"> <thead> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-1 high drop-out rate</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </tbody> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1 high drop-out rate	NA	OK	OK
			Quality	Consistency	Directness	Imprecision					
-1 high drop-out rate	NA	OK	OK								
Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>											
			Cardio-vascular AE (% patients) Repaglinide 1mg: 9% Repaglinide 4mg: 14% Placebo: 8% NS vs placebo (p=0.807 for repa 1mg vs plac, p=0.273 for repa 4mg vs plac)								
			<table border="1"> <thead> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-1 high drop-out rate</td> <td>NA</td> <td>-1 for short duration</td> <td>OK</td> </tr> </tbody> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1 high drop-out rate	NA	-1 for short duration	OK
Quality	Consistency	Directness	Imprecision								
-1 high drop-out rate	NA	-1 for short duration	OK								
			Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>								
			Hypoglycaemic events (% patients) Repaglinide 1mg: 27% Repaglinide 4mg: 35% Placebo: 11% NT								
			Grade assessment: <i>NA</i>								

- Patiënten met onvoldoende gecontroleerde type 2-diabetes werden dagelijks behandeld met ofwel repaglinide 1mg, 4mg of placebo. Na 24 weken verminderden de actieve behandelingen de gemiddelde HbA1c op significante wijze in vergelijking met placebo behandeling.

GRADE: moderate quality of evidence

- Er was geen significant verschil in cardiovasculaire ongewenste effecten tussen repaglinide en placebo.

GRADE: low quality of evidence

- Het aantal patiënten met hypoglykemische episodes werd niet statistisch getoetst. Het verschil in lichaamsgewicht tussen de behandelingsgroepen werd niet gerapporteerd in deze studie.

GRADE: NA

5.1.4. Pioglitazon versus placebo

Deze vergelijking was niet opgenomen in ons literatuuronderzoek.

5.1.5. Linagliptine versus placebo

Linagliptin 5 mg/d vs placebo (Haak 2012, Delprato 2011)												
N/n	Duration	Population	Results									
N=2, n= 717	Mean: 24w	<ul style="list-style-type: none"> - Type 2 diabetes - Aged 18-80y - BMI≤40 - Treatment-naïve or max. 1 OAD - HbA1c≥7%-≤10à11% 	Change in HbA1c (PE)	Reported in 1/2 studies: Mean between-groups difference= 0.60 à 0.69% P<0.0001, SS in favour of linagliptin								
				<table border="1"> <tr> <td>Quality</td> <td>Consistency</td> <td>Directness</td> <td>Imprecision</td> </tr> <tr> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	OK	OK	OK	OK
			Quality	Consistency	Directness	Imprecision						
			OK	OK	OK	OK						
			Grade assessment: <i>high quality of evidence</i>									
			Change in body weight (safety)	NR								
Any AE	Reported in 1/2 studies: linagliptin 56.3% vs placebo 54.2%		NT									
Serious AE	Reported in 1/2 studies: linagliptin 3% vs placebo 4.2%		NT									
Hypoglycemia	linagliptin 0-0.3% vs placebo 0.6-1.4%		NT									
Grade assessment: <i>NA</i>												

- Linagliptine in een dagdosering van 5mg wordt in twee studies vergeleken met placebo. Deze studies zijn heel gelijkaardig van opzet, duur en populatie. Het primaire eindpunt is de verandering in HbA1c van begin tot einde van de studie en is telkens statistisch significant groter in de actieve behandelingsgroep.

GRADE: high quality of evidence

- Gewichtstoename of –afname wordt in deze studies niet als dusdanig gerapporteerd, hoewel de auteurs wel vermelden dat er geen verschil te merken is op dit veiligheidspunt in beide groepen. Ze voeren echter geen statistische toets uit.

GRADE: NA

- Het aantal ernstige ongewenste effecten is klein in beide groepen, doch hier werd evenmin statistisch getest.

GRADE: NA

5.1.6. Saxagliptine versus placebo

Saxagliptin 2.5-5-10mg/d vs placebo (Rosenstock 2009, Pan 2012a)							
N/n	Duration	Population	Results				
N=2, n= 971	24w	- Type 2 diabetes - Age ≥18y - Treatment naïve for diabetes (only diet and exercise) - HbA1c≥7% - Asians (1 study) - Americans + Mexicans (1 study)	Change in HbA1c (PE)	saxa 2.5mg vs placebo	-0.43% vs +0.19% P<0.0001 SS in favour of saxagliptin		
				saxa 10mg vs placebo	-0.54% vs +0.19% P<0.0001 SS in favour of saxagliptin		
				<u>Quality</u> -1 large number of drop-outs	<u>Consistency</u> OK	<u>Directness</u> OK	<u>Imprecision</u> OK
				Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>			
				saxa 5mg vs placebo	Reported in 1/2 studies Difference: 0.50-0.65% P<0.0001 SS in favour of saxagliptin		
				<u>Quality</u> OK	<u>Consistency</u> OK	<u>Directness</u> OK	<u>Imprecision</u> OK
			Grade assessment: <i>high quality of evidence</i>				
			Change in body weight	saxa 2.5mg vs placebo	-1.2kg vs -1.4kg NT		
				saxa 10mg vs placebo	-0.1kg vs -1.4kg NT		
				Grade assessment: <i>NA</i>			
				saxa 5mg vs placebo	Reported in 1/2 studies: -0.1kg vs -1.4kg in one study, -0.32kg vs -1.14kg in other study NT		
			Grade assessment: <i>NA</i>				
Hypoglycemic events	Reported in 2/2 studies: saxa 5.6% vs placebo 3.2% in one study, saxa 1.8% vs placebo 0.7% in other study NT						
	Grade assessment: <i>NA</i>						

- Twee studies vergeleken saxagliptine met placebo. Een Mexicaans-Amerikaanse studie onderzocht verschillende dosissen van saxagliptine: 2.5mg, 5mg of 10mg per dag, terwijl een Aziatische studie enkel de dosis 5mg/d bekeek. Alle deelnemers waren type 2-diabeten die geen orale antidiabetica namen en waarbij de glykemie onvoldoende onder controle was.

Alle dosissen van saxagliptine leidden tot een significante reductie in HbA1c ten opzichte van placebo.

GRADE: moderate quality of evidence (voor dosis 2.5mg en 10mg per dag)

GRADE: high quality of evidence (voor dosis 5mg per dag)

- Gewichtsverandering werd gerapporteerd maar niet statistisch getoetst.

GRADE: NA

- Hypoglykemische episodes werden gerapporteerd maar niet statistisch getoetst.

GRADE: NA

5.1.7. Sitagliptine versus placebo

Sitagliptin 10-200mg/d vs placebo (Richter 2009)							
N/n	Duration	Population	Results				
6/1714	12-24w	Inadequately controlled type 2 diabetes On and not on OAD Main exclusion criteria: unstable cardiac disease, creat clear <50ml/min, elevated liver enzymes	Change in HbA1c (baseline-endpoint)	Mean difference: -0.75 (95% CI: -0.86 to -0.63) SS in favour of sitagliptin			
				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
				-1 low Jadad	OK	OK	OK
							Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>
			Change in weight (baseline-endpoint)	Mean difference: 0.69 (95% CI: 0.32 to 1.06) SS in favour of placebo			
				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
				-1 low Jadad	OK	OK	OK
							Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>
			AE: all-cause infections (sitagliptin vs placebo or sitagliptin vs another single hypoglycaemic agent)	Risk ratio: 1.29 (95% CI: 1.09-1.52) SS in favour of control			
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>		<u>Imprecision</u>			
-1 low Jadad	OK	-1 not reported separately for sita vs pla		OK			
				Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>			

Sitagliptine in verschillende doseringen (10-200mg p.d.) werd o.a. vergeleken met placebo in een Cochrane review. Alle geïncludeerde studies hadden deelnemers met ongecontroleerde type 2-diabetes die al dan niet orale antidiabetica gebruikten. Patiënten met onstabiele hartaandoeningen of lever- of nierstoornissen werden uitgesloten van alle studies.

- Sitagliptine in vergelijking met placebo resulteerde in een statistisch significante reductie in HbA1c van ongeveer 0.7%.

GRADE: *moderate quality of evidence*

- Behandeling met sitagliptine gaf geen aanleiding tot gewichtstoename maar gewichtsafname was significant meer uitgesproken bij de placebogroepen.

GRADE: *moderate quality of evidence*

- Infecties door allerlei oorzaken kwamen significant meer voor na sitagliptine behandeling in vergelijking met behandeling met placebo of andere antidiabetica. Gegevens over deze ongewenste effecten voor de vergelijking sitagliptine vs placebo alleen werden niet gerapporteerd.

GRADE: *low quality of evidence*

5.1.8. Vildagliptine versus placebo

Vildagliptin 20-100mg/d vs placebo (Richter 2009)							
N/n	Duration	Population	Results				
6/1139	12-52w	Inadequately controlled type 2 diabetes	Change in HbA1c (baseline-endpoint)	Mean difference: -0.32 (95% CI: -0.34 to -0.30) SS in favour of vildagliptin			
				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
				-1 low Jadad	OK	OK	OK
		Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>					
		Drug-naïve patients	Change in weight (baseline-endpoint)	Mean difference: 0.76 (95% CI: 0.19 to 1.32) SS in favour of placebo			
				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
				-1 low Jadad	OK	OK	OK
		Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>					
		Main exclusion criteria: significant cardiovascular abnormalities, creat clear <50ml/min, elevated liver enzymes	AE: all-cause infections (sitagliptin vs placebo or sitagliptin vs another single hypoglycaemic agent)	Risk ratio: 1.04 (95% CI: 0.87-1.24) NS			
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>			<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>		
-1 low Jadad	OK			-1 not reported separately for vilda vs pla	OK		
Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>							

Vildagliptine in verschillende doseringen (20-100mg p.d.) werd o.a. vergeleken met placebo in een Cochrane review. Alle geïncludeerde studies hadden deelnemers met ongecontroleerde type 2-diabetes die geen orale antidiabetica gebruikten. Patiënten met cardiovasculaire aandoeningen of lever- of nierstoornissen werden uitgesloten van alle studies.

- Vildagliptine in vergelijking met placebo resulteerde in een statistisch significante reductie in HbA1c.

GRADE: *moderate quality of evidence*

- Behandeling met vildagliptine gaf geen aanleiding tot gewichtstoename maar gewichtsafname was significant meer uitgesproken bij de placebogroepen.

GRADE: *moderate quality of evidence*

- Infecties door allerlei oorzaken kwamen niet significant vaker voor na vildagliptine behandeling in vergelijking met behandeling met placebo of andere antidiabetica. Gegevens over deze ongewenste effecten voor de vergelijking vildagliptine vs placebo alleen werden niet gerapporteerd.

GRADE: *low quality of evidence*

5.1.9. GLP-1-agonisten versus placebo

Deze vergelijking was niet opgenomen in ons literatuuronderzoek.
GLP-1 agonisten zijn niet geregistreerd als monotherapie.

5.1.10. Insuline versus placebo

Deze vergelijking was niet opgenomen in ons literatuuronderzoek.

5.2. Monotherapie versus monotherapie

Deze vergelijkingen zijn niet opgenomen in ons literatuuronderzoek.

Wij hebben de conclusies van het AHRQ rapport (Bennet 2011) toegevoegd, die alle monotherapie vergelijkingen samenvat.

AHRQ Key findings and strength of the evidence: intermediate outcomes for monotherapy

Comparison	HbA1c	Weight/BMI
MONOTHERAPY COMPARISONS		
Metformin versus		
TZD	Neither Favored; Mod	Favors Met; High
SU	Neither Favored; High	Favors Met; High
DPP-4 inhibitor	Favors Met; Mod	Favors Met; Mod
Meglitinides	Neither Favored; Low* Favors Met; Low†	Unclear; Low
GLP-1 agonist	Insufficient	Insufficient
TZD versus		
SU	Neither Favored; Mod	Favors SU; Low
DPP-4 inhibitor	Insufficient	Insufficient
Meglitinides	Unclear; Low* Neither Favored; Low†	Unclear; Low
GLP-1 agonist	Insufficient	Insufficient
SU versus		
DPP-4 inhibitor	Neither Favored; Low	Unclear; Low
Meglitinides	Neither Favored; High* Neither Favored; Low†	Unclear; Low
GLP-1 agonist	Unclear; Low	Favors GLP-1; Mod
DPP-4 inhibitor versus		
Meglitinides	Insufficient	Insufficient
GLP-1 agonist	Insufficient	Insufficient

BMI = body mass index; HDL = high density lipoprotein; HbA1c = hemoglobin A1c; Meg = meglitinides; Met = metformin;

LDL = low density lipoprotein; Pio = pioglitazone;

Rosi = rosiglitazone; Sita = sitagliptin; SU = sulfonylurea; TG = triglycerides; TZD = thiazolidinedione

* For comparisons with repaglinide

† For comparisons with nateglinide

‡ For comparisons with rosiglitazone

§ For comparisons with pioglitazone

The strength of the evidence was defined as follows: High = High confidence that the evidence reflects the true effect.

Further research is unlikely to change our confidence in the estimate of the effect. Mod = Moderate confidence that the evidence reflects the true effect. Further research may change our confidence in the estimate of the effect and may change the estimate. Low = Low confidence that the evidence reflects the true effect. Further research is likely to change our confidence in the estimate of the effect and is likely to change the estimate. Insufficient = Evidence is unavailable.

All other comparisons and intermediate outcomes were graded as insufficient since there were no studies.

AHRQ Key Points and Evidence Grades: Intermediate outcomes for monotherapy

HbA1c

- Most oral diabetes medications had similar efficacy in achieving reductions in HbA1c, with absolute reduction by around 1 percent compared with baseline values. The strength of evidence was graded high for metformin versus sulfonylurea with a pooled between group difference of 0.1 percent (95 percent confidence interval [CI] -0.1 percent to 0.3 percent). The strength of evidence was graded as moderate for the following comparisons: metformin versus thiazolidinediones, thiazolidinediones versus sulfonylureas, sulfonylureas versus repaglinide, and pioglitazone versus rosiglitazone.
- Metformin had a greater reduction in hemoglobin A1c (HbA1c) compared with dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors, with a pooled between-group difference of -0.4 percent (95 percent CI -0.5 percent to -0.2 percent), with moderate strength of evidence.

Weight

- When compared with thiazolidinediones, metformin maintained or decreased weight with a pooled between-group difference of -2.6 kg (95 percent CI -4.1 kg to -1.2 kg). The strength of evidence was graded as high, favoring metformin.
- When compared with sulfonylureas, metformin maintained or decreased weight with a pooled between-group difference of -2.7 kg (95 percent CI -3.5 kg to -1.9 kg). The strength of evidence was graded as high, favoring metformin.
- Sulfonylureas had similar effects on body weight as the meglitinides when used as monotherapy, with a high evidence grade.
- When compared with sulfonylureas, GLP-1 agonists decreased weight (pooled between-group difference of -2.5 kg, 95 percent CI -3.8 kg to -1.1 kg). The strength of evidence was graded moderate favoring GLP-1 agonists.
- When compared with DPP-4 inhibitors, metformin had greater weight reduction (pooled between-group difference of -1.4 kg (95 percent CI -1.8 kg to -1.0 kg). The strength of evidence was graded as moderate, favoring metformin.
- Sulfonylureas caused slightly less weight gain when compared with thiazolidinediones (between-group difference of -1.2 kg, 95 percent CI -1.9 kg to -0.6 kg). While this was graded as low evidence for the monotherapy comparisons, it was strengthened by the combination comparisons (described below) which favor metformin plus sulfonylurea over metformin plus a thiazolidinedione (pooled between-group difference of -0.9 kg, 95 percent CI -1.3 kg to -0.4 kg) with a moderate grade of evidence.

AHRQ Key findings and strength of the evidence: Hard outcomes for monotherapy

Comparison	All-cause mortality	CVD mortality	CVD and cerebrovascular morbidity
MONOTHERAPY COMPARISONS			
Metformin versus			
TZD	Neither favored; Low	Neither favored;Low	Unclear; Low
SU	Favors Met; Low	Favors Met; Low	Unclear; Low
DPP-4 inhibitor	Unclear; Low	Insufficient	Insufficient
Meglitinide	Unclear; Low	Unclear; Low	Unclear; Low
GLP-1 agonist	Insufficient	Insufficient	Insufficient
TZD versus			
SU	Neither favored; Low	Unclear; Low	Unclear; Low
DPP-4 inhibitor	Insufficient	Insufficient	Insufficient
Meglitinide	Insufficient	Insufficient	Insufficient
GLP-1 agonist	Unclear; Low	Insufficient	Unclear; Low
SU versus			
DPP-4 inhibitor	Insufficient	Insufficient	Insufficient
Meglitinide	Unclear; Low	Unclear; Low	Unclear; Low
GLP-1 agonist	Insufficient	Insufficient	Insufficient
DPP-4 inhibitor versus			
Meglitinide	Insufficient	Insufficient	Insufficient
GLP-1 agonist	Insufficient	Insufficient	Insufficient

CVD = cardiovascular disease; DPP-4 inhibitor = dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; GLP-1 agonist = glucagon-like peptide 1 agonist; Met = metformin; Pio = pioglitazone; SU = sulfonylurea; TZD = thiazolidinedione

Data presented here are strength of the evidence and main conclusion. The strength of the evidence was defined as follows: High = High confidence that the evidence reflects the true effect. Further research is unlikely to change our confidence in the estimate of the effect. Moderate = Moderate confidence that the evidence reflects the true effect. Further research may change our confidence in the estimate of the effect and may change the estimate. Low = Low confidence that the evidence reflects the true effect. Further research is likely to change our confidence in the estimate of the effect and is likely to change the estimate. Insufficient = Evidence is unavailable.

AHRQ Key Points and Evidence Grades: Hard outcomes for monotherapy

All-Cause Mortality

- The majority of comparisons were graded with low strength of evidence because many RCTs had short duration (less than 1 year) and had few deaths, limiting the precision of results.
- Metformin was associated with lower risk of all-cause mortality compared with a sulfonylurea, with low strength of evidence because of moderate risk of bias from primarily observational studies, and inconsistent results when compared to a 4-year RCT.
- We found insufficient evidence for several comparisons, including: most DPP-4 inhibitor and GLP-1 agonist comparisons.

Cardiovascular Mortality

- Only one RCT, the RECORD trial, had cardiovascular disease mortality as its primary outcome, and the completeness of its outcome ascertainment has been a source of concern.
- The majority of studied comparisons were graded with low strength of evidence because many RCTs had short duration (less than 1 year) and had few deaths, limiting the precision of results.
- Metformin was associated with slightly lower risk of cardiovascular mortality compared with a sulfonylurea, with low strength of evidence because of high imprecision and moderate risk of bias, with the majority of studies being observational.
- Risk of cardiovascular mortality was similar between metformin and thiazolidinediones as monotherapy, with low strength of evidence because of high imprecision and moderate risk of bias.
- Metformin alone was slightly favored over a combination of metformin and rosiglitazone for lower risk of fatal myocardial infarction, with consistent direction of results, but high imprecision.
- We found insufficient evidence for several comparisons, including: most DPP-4 inhibitor and GLP-1 agonist comparisons

Cardiovascular and Cerebrovascular Morbidity

- The majority of these comparisons were graded with low strength of evidence because many RCTs had short duration (less than 1 year) and had few cardiovascular or cerebrovascular events, limiting the precision of results.
- Risk of cardiovascular and cerebrovascular morbidity between metformin and thiazolidinedione as monotherapy was inconclusive, with low strength of evidence because of high imprecision and inconsistency in direction of findings.
- Metformin alone was slightly favored over a combination of metformin and rosiglitazone for lower risk of combined fatal and non-fatal ischemic heart disease, with consistent direction of results but high imprecision, which did not reach the level of statistical significance. The pooled odds ratio (OR) for combined fatal and nonfatal ischemic heart disease events was 0.463, 95 percent CI 0.17 to 1.10.
- We found insufficient evidence for several comparisons, including: most DPP-4 inhibitor and GLP-1 agonist comparisons.

AHRQ Key findings and strength of the evidence: safety outcomes for monotherapy

Comparison	Hypoglycemia	GI adverse events	CHF	Pancreatitis and cholecystitis	Fractures
MONOTHERAPY COMPARISONS					
Metformin versus					
TZD	Neither favored; Mod	Favors TZD; High	Neither favored; Mod	Favors Met*; Low Insufficient†	Favors Met; High
SU	Favored Met; High	Favors SU; Mod	Favors Met; Mod	Insufficient	Unclear; Low
DPP-4 inhibitor	Neither favored; High	Favors DPP-4; Mod	Insufficient	Insufficient	Insufficient
Meglitinides	Favors Met; Mod	Favors Meg‡; Low	Insufficient	Insufficient	Insufficient
GLP-1 agonists	Insufficient	Insufficient	Insufficient	Insufficient	Insufficient
TZD versus					
SU	Favors TZD; High	Neither Favored, High	Favors SU; Mod	Neither favored*; Low Insufficient†	Favors SU; High
DPP-4 inhibitors	Insufficient	Insufficient	Insufficient	Insufficient	Insufficient
Meglitinides	Favors TZD; Low	Unclear; Low	Insufficient	Insufficient	Insufficient
GLP-1 agonists	Insufficient	Insufficient	Insufficient	Insufficient	Insufficient
SU versus					
DPP-4 inhibitors	Favors DPP4; Mod	Insufficient	Insufficient	Insufficient	Insufficient
Meglitinides	Favors Meg; Low	Insufficient	Insufficient	Insufficient	Insufficient
GLP-1 agonist	Favors GLP1; High	Favors SU; Low	Insufficient	Insufficient	Insufficient
DPP-4 inhibitor versus					
Meglitinides	Insufficient	Insufficient	Insufficient	Insufficient	Insufficient
GLP-1 agonists	Insufficient	Insufficient	Insufficient	Insufficient* Neither favored‡;	Insufficient

CHF = congestive heart failure; GI = gastrointestinal; Met = metformin; Rosi = rosiglitazone; SU = sulfonylurea; TZD = thiazolidinedione

* Key finding and evidence grade for cholecystitis.

† Key finding and evidence grade for pancreatitis.

‡ For diarrhea only.

§ When lower dose of metformin.

¶ For dyspepsia.

The strength of the evidence was defined as follows: High = High confidence that the evidence reflects the true effect. Further research is unlikely to change our confidence in the estimate of the effect. Mod = Moderate confidence that the evidence reflects the true effect. Further research may change our confidence in the estimate of the effect and may change the estimate. Low = Low confidence that the evidence reflects the true effect. Further research is likely to change our confidence in the estimate of the effect and is likely to change the estimate. Insufficient = Evidence is unavailable.

All other comparisons and intermediate outcomes were graded as insufficient since there were no studies.

AHRQ Key Points and Evidence Grades: safety outcomes for monotherapy

Hypoglycemia

- There was high strength of evidence to conclude that the risk of hypoglycemia with sulfonylureas exceeds the risk with metformin with a pooled OR for mild to moderate hypoglycemic events of 4.6 (95 percent CI 3.2 to 6.5) for sulfonylurea versus metformin.
- There was high strength of evidence to conclude that the risk of hypoglycemia with sulfonylureas exceeds the risk with thiazolidinediones with a pooled OR of 3.9, 95 percent CI 3.0 to 4.9 for mild to moderate hypoglycemia for sulfonylurea versus thiazolidinediones.
- Moderate grade evidence showed that the risk of hypoglycemia with metformin is comparable to the risk with thiazolidinediones.
- Moderate grade evidence showed that the risk of hypoglycemia with sulfonylurea exceeds the risk with DPP-4 inhibitors.
- Moderate grade evidence showed a modest increase (OR 3.0, 95 percent CI 1.8 to 5.2) in risk of hypoglycemia with meglitinides over metformin.
- The evidence about hypoglycemia for the other comparisons had low strength or was insufficient.
- No monotherapy or combination therapy convincingly demonstrated more occurrences of severe hypoglycemia than another.

Congestive Heart Failure

- Moderate evidence showed that thiazolidinediones increase the risk of heart failure when compared to sulfonylureas.
- There were no long-term trials that provide a robust assessment of the comparative safety of the DPP-4 inhibitors and GLP-1 agonists on the risk of heart failure.

Severe Lactic Acidosis

- Moderate strength of evidence indicated that there is no increased risk of lactic acidosis in metformin users compared to those using a sulfonylurea or a combination of metformin and a sulfonylurea.

Cancer

- The evidence had low strength and did not allow definitive conclusions about the risk of cancer with any of the antidiabetic medication comparisons.

Hip and Non-Hip Fractures

- High grade evidence showed that thiazolidinediones, either in combination with another medication or as monotherapy, are associated with a higher risk of bone fractures compared with metformin alone or in combination with sulfonylurea.

Pancreatitis

- The evidence had low strength and did not allow definitive conclusions about the comparative safety of oral antidiabetic agents on the outcome of acute pancreatitis.

Gastrointestinal (GI) Side Effects

- High grade evidence showed that metformin was associated with more frequent GI adverse events compared with thiazolidinediones.
- High strength of evidence demonstrated that the rates of GI adverse effects were similar between thiazolidinediones and sulfonylureas.
- Moderate strength of evidence showed that metformin was associated with more frequent GI adverse events compared with second-generation sulfonylureas.
- Moderate strength of evidence showed that metformin was associated with more frequent GI adverse events compared with DPP-4 inhibitors

6. Samenvatting van de resultaten: Type 2-diabetes: Bitherapie

6.1.bithérapie versus monothérapie

6.1.1. Hypoglykemiërend sulfamide + metformine versus placebo + metformine

Glimepiride 4mg/d + Metformin 2000mg/d vs Placebo + Metformin 2000mg/d (Nauck 2009)				
N/n	Duration	Population	Results	
N=1, n= 1091 in total	Mean: 26w	Inadequately controlled type 2 diabetes Prior R: Monotherapy: 36% Combination therapy 64% Mean age: 57y DMII duration: 8y Baseline HbA1c: 8.4%	Change in HbA1c (PE)	Glimepiride 4mg: -1.0% Placebo: +0.1%
				Glim vs pla: NR Grade assessment: NA
			Change in body weight (SE)	Glimepiride 4mg: +1.0kg Placebo: -1.5kg
				Glim vs pla: NR Grade assessment: NA
Hypoglycemic events (minor)	Glimepiride: 17.0% Placebo: 3.0% NT			
	Gastro- intestinal AEs	Glimepiride 4mg: 17% Placebo: 17% NT		

Deze studie bestond uit zes studie-armen, waarbij liraglutide aan verschillende dosissen werd vergeleken met glimepiride en met placebo, steeds toegevoegd aan metformine, bij type 2-diabetes patiënten met onvoldoende glykemiecontrole .

De vergelijking glimepiride + metformine versus placebo + metformine werd niet statistisch getoetst.

GRADE: NA

Geen enkele andere studie voldeed aan onze inclusiecriteria.

6.1.2. Repaglinide + metformine versus placebo + metformine

Geen enkele studie voldeed aan onze inclusiecriteria.

6.1.3. Pioglitazon + metformine versus placebo + metformine

Geen enkele studie voldeed aan onze inclusiecriteria.

6.1.4. Harde eindpunten: PROactive. Pioglitazon versus placebo , toegevoegd aan bestaande behandeling

Pioglitazone vs placebo (with other glucose-lowering drugs) (Dormandy 2005: PROactive)												
N/n	Duration	Population	Results									
1/ 5238	Mean 34.5 mo	mean age: 61.7y evidence of macrovascular disease DMII duration: mean 8y Baseline HbA1c: median 7.8%	first event: All-cause mortality, non-fatal myocardial infarction (including silent), stroke, acute coronary syndrome, endovascular or surgical intervention coronary or leg arteries, amputation above ankle (PE)	Pio (19.7%) vs Placebo (21.7%) HR 0.90 (95% CI 0.80–1.02) NS p=0.095								
				<table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>-1 for endpoints</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	-1 for endpoints	NA	OK	OK
				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>					
			-1 for endpoints	NA	OK	OK						
			Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>									
			first event: All-cause mortality, non-fatal myocardial infarction (excluding silent), stroke (SE)	Pio (11.6%) vs placebo (13.6%) HR=0.84 (95%CI 0.72–0.98) SS in favour of pio (p=0.027) NNT=48 (treat 48 patients over 3y to prevent 1 first major cardiovascular event)								
				<table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>-1</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>-1 sec endpoint</td> </tr> </table>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	-1	NA	OK	-1 sec endpoint
				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>					
			-1	NA	OK	-1 sec endpoint						
			Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>									
			Cardiovascular death (SE)	Pio (4.9%) vs Placebo (5.2%) NT								
			All-cause mortality (SE)	Pio (6.8%) vs Placebo (7.1%) HR=0.96 (95%CI 0.78–1.18) = >NS								
				<table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>-1</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	-1	NA	OK	OK
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>						
			-1	NA	OK	OK						
			Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>									
Any serious adverse event (n° of patients)	Pio (46%) vs Placebo (48%) NS, p=0.110											
	<table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>-1</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	-1	NA	OK	OK			
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>									
-1	NA	OK	OK									
Grade assessment: <i>moderate low quality of evidence</i>												
Any report of heart failure (n° of patients)	Pio 11% vs Placebo: 8% SS, p<0.0001											
Hospital admission for heart failure (n° of patients)	Pio 6% vs Placebo: 4% SS, p=0.007											
	<table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>-1</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	-1	NA	OK	OK			
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>									
-1	NA	OK	OK									
Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>												
Neoplasms(n° of patients)	Pioglitazone: 4% vs Placebo: 4% NT											
Malignant neoplasm bladder (n° of patients)	Pioglitazone: 1% vs Placebo: <1% NS, p=0.069											
	<table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>-1</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>-1 for low event rates</td> </tr> </table>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	-1	NA	OK	-1 for low event rates			
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>									
-1	NA	OK	-1 for low event rates									
Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>												

Deze studie vergelijkt pioglitazon versus placebo (toegevoegd aan bestaande orale antidiabetica) voor een primair samengesteld eindpunt, bij patiënten met type 2-diabetes en bestaande macrovasculaire ziekte.

Er werd geen significant verschil gezien tussen pioglitazon en placebo voor de composiet van de volgende 'eerste events': totale mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct (inclusief silentieus infarct), CVA, acuut coronair syndroom, endovasculaire of heelkundige interventie aan coronairen of beenarteriën en amputatie boven de enkel.

Men observeert eveneens geen significant verschil in totale mortaliteit apart beschouwd.

GRADE: *Moderate quality of evidence*

1 samengesteld secundair eindpunt (eerste event: totale mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct (exclusief silentieus), CVA) toont wel een significant verschil in het voordeel van pioglitazon (HR=0.84 (95%CI 0.72–0.98). Aangezien voor het primaire eindpunt geen significant verschil wordt aangetoond, is dit resultaat als hypothesevormend te beschouwen.

GRADE: *Low quality of evidence*

Er worden significant meer patiënten met hartfalen gerapporteerd (11% vs 8%, $p < 0.0001$) en hospitalisaties voor hartfalen (6% vs 4%, $p = 0.0007$) met pioglitazon dan met placebo.

GRADE: *Moderate quality of evidence*

Er werd geen significant verschil gezien in maligniteiten van de blaas.

GRADE: *Low quality of evidence*

6.1.5. Linagliptine + metformine versus placebo + metformine

Linagliptin 5mg/d + Metformin \geq 1500mg/d vs Placebo + Metformin \geq 1500mg/d (Taskinen 2011)												
N/n	Duration	Population	Results									
N=1, n= 701	24w	Type 2 diabetes Inadequately controlled mean age: 56.5y Prior R: metformin and max. 1 other OAD(washed out before study) DMII duration: 55% had DMII >5 years Baseline HbA1c: mean 8.1%	Change in HbA1c (PE)	Lina+met: -0.49%								
				Met: +0.15%								
				Treatment difference: -0.64% (95% ci: -0.78 to -0.50)								
				P<0.0001 SS in favour of linagliptin + metformin								
			<table border="1"> <thead> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>OK</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </tbody> </table>		Quality	Consistency	Directness	Imprecision	OK	NA	OK	OK
			Quality	Consistency	Directness	Imprecision						
OK	NA	OK	OK									
Grade assessment: <i>high quality of evidence</i>												
		Change in body weight	Lina+met: -0.4kg									
			Met: -0.5kg NT									
		Grade assessment: <i>NA</i>										
		Hypoglycemia	Lina+met: 0.6%									
			Met: 2.8% NT									
		Grade assessment: <i>NA</i>										

- Een RCT onderzocht de vergelijking linagliptine 5mg/d plus metformine \geq 1500mg/d versus metformine \geq 1500mg/d monotherapie.

Linagliptine leidde tot significante reducties in HbA1c versus placebo add-on (p<0.0001).

GRADE: high quality of evidence

Het verschil in gewichtsverandering tussen beide groepen werd niet statistisch getoetst.

GRADE: NA

- Het risico op hypoglykemie werd gerapporteerd maar niet statistisch getoetst.

GRADE: NA

6.1.6. Saxagliptine + metformine versus placebo + metformine

Saxagliptin 2.5 – 5 – 10 mg/d vs Placebo, added to ongoing metformin therapy (DeFronzo 2009, Yang 2011)							
N/n	Duration	Population	Results				
N=2, n= 1313	24w	mean age 54y DMII inadequately controlled on metformin DMII duration: 5.1-6.5y Baseline HbA1c: 7.9% 1 study: all Asians	Change from baseline HbA1c (PE)	Saxa 2.5mg	reported in 1/2 studies Saxa 2.5mg + met : -0.59% Placebo +Met: +0.13% Mean difference: -0.73% (95% CI: -0.92 to -0.53) SS		
				Saxa 10mg	reported in 1/2 studies Saxa 2.5mg + met : -0.58% Placebo +Met: +0.13% Mean difference: -0.72% (95% CI: -0.91 to -0.52)		
				<u>Quality</u> -1 low FU and no ITT	<u>Consistency</u> NA	<u>Directness</u> OK	<u>Imprecision</u> OK
			Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>				
			Change from baseline HbA1c (PE)	Saxa 5 mg	Reported in 2/2 studies Mean difference: -0.83% (95% CI: -1.02 to -0.63) and -0.42% (-0.55, -0.29) SS, P<0.0001		
				<u>Quality</u> OK	<u>Consistency</u> NA	<u>Directness</u> OK	<u>Imprecision</u> OK
				Grade assessment: <i>high quality of evidence</i>			
			BMI (kg/m ²)	not reported			
				Grade assessment: <i>NA</i>			
			Upper respiratory tract infections	Reported in 1/2 trials Saxa 5mg + met: 6.7% Placebo + met: 4.5% TNR			
Grade assessment: <i>NA</i>							
Hypo- glycaemia	Reported in 2/2 trials NT						
	Grade assessment: <i>NA</i>						

- Saxagliptine werd in verschillende doseringen vergeleken met placebo, steeds toegevoegd aan bestaande metformine therapie bij type-2 diabetes patiënten met onvoldoende glykemiecontrole onder metformine.

Alle doses van saxagliptine veroorzaken een HbA1c daling die statistisch significant verschilt van placebo, wanneer deze toegevoegd worden aan bestaande metformine therapie.

GRADE: moderate to high quality of evidence

Gewichtsverandering werd niet gerapporteerd in deze studies.

Ongewenste effecten, zoals bovenste luchtweginfecties en hypoglykemie werden gerapporteerd maar niet statistisch getoetst.

GRADE: NA

6.1.7. Sitagliptine + metformine versus placebo + metformine

Sitagliptin 100mg/d + Metformin \geq 1500mg/d vs Placebo + Metformin \geq 1500mg/d (Charbonnel 2006)											
N/n	Duration	Population	Results								
N=1, n= 701	24w	Inadequately controlled type 2 diabetes mean age: 54.6y Prior R: metformin \geq 1500mg/d DMII duration: 6.2y Baseline HbA1c: mean 8.0% Baseline BMI: mean 31.2	Change in HbA1c (PE)	Sita+met -0.67% Met -0.02% Between-group difference: 0.65% (95% CI: -0.77 to -0.53) $p < 0.001$, SS in favour of sitagliptin plus metformin							
				<table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>OK</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	OK	NA	OK
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>					
			OK	NA	OK	OK					
			Hypoglycemia	Sita+met 1.3% Met 2.1% 'NS' – TNR							
				Grade assessment: <i>high quality of evidence</i>							
Change in body weight (safety)	between-group difference: NR ($p=0.835$) NS										
	<table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>-1 for unclear evaluating and reporting</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	-1 for unclear evaluating and reporting	NA	OK	OK		
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>								
-1 for unclear evaluating and reporting	NA	OK	OK								
Grade assessment: <i>NA</i>											

Deze studie vergeleek de DPP-4 inhibitor sitagliptine met placebo, beide toegevoegd aan metformine, bij type 2-diabetes patiënten die onvoldoende effect hebben met metformine alleen.

- Op het einde van de studie (24 weken) veroorzaakte sitagliptine plus metformine een grotere daling in HbA1c in vergelijking met metformine monotherapie.

GRADE: high quality of evidence

- De auteurs rapporteerden dat sitagliptine behandeling geen hoger aantal aanvallen van hypoglykemie veroorzaakte in vergelijking met metformine alleen. De statistische toets werd niet gerapporteerd.

GRADE: NA

- Er was geen significant verschil in gewichtverandering tussen de verschillende behandelingsgroepen.

GRADE: moderate quality of evidence

6.1.8. Vildagliptine + metformine versus placebo + metformine

Vildagliptin 50-100mg/d + Metformin 1000-≥1500mg/d vs Placebo + Metformin ≥1500-2000mg/d (Bosi 2007, Goodman 2009, Filozof 2010a, Pan 2012b)												
N/n	Duration	Population	Results									
N=4, n=2266	24w	<p>Type 2 diabetes Inadequately controlled with metformin monotherapy (1000mg/d in 1 trial, ≥1500mg/d in other trials)</p> <p>mean age 54-57y Mean baseline HbA1c 7.3-8.6% mean DMII duration: 4.7y-6.2y (NR in 1 trial)</p> <p>Including 1 Chinese trial (438 patients)</p>	Change in HbA1c (PE), between-group difference	<p>Reported in 4/4 studies:</p> <p>Vilda 50mg/d vs Pla (add-on to met 1500mg/d) -0.70% SS</p> <p>Vilda 100mg/d vs Pla (add-on to met 1500mg/d) -0.51% to -1.10% SS</p> <p>Vilda 100mg/d AM vs Pla (add-on to met 1500mg/d) -0.83% SS</p> <p>Vilda100mg/d PM vs Pla (add-on to met 1500mg/d) -0.70% SS</p> <p>Vilda 100mg/d + met 1000mg/d vs met 2000mg/d) -0.14% SS</p> <p>All vildagliptin + metformin groups SS better than metformin monotherapy groups.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-1 due to high drop-out rates</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </tbody> </table> <p>Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i></p>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1 due to high drop-out rates	OK	OK	OK
			Quality	Consistency	Directness	Imprecision						
			-1 due to high drop-out rates	OK	OK	OK						
			Change in body weight	<p>Reported in 2/4 studies:</p> <p>Vilda 100mg/d vs pla (add-on to met 1500mg/d) +0.06kg vs -0.69kg in one study +0.2kg vs -1.0kg in other study (SS in favour of metformin monotherapy)</p> <p>Reported in 1/4 studies:</p> <p>Vilda 50mg/d vs pla (add-on to met 1500mg/d) -0.4kg vs -1.0kg (SS in favour of metformin monotherapy) Metformin monotherapy ≥1500mg/d SS better than all vildagliptin + metformin groups.</p> <p>Reported in 1/4 studies:</p> <p>Vilda100mg/d + met 1000mg/d vs met 2000mg/d: -1.35kg vs -0.62kg (SS in favour of vilda + met) Vildagliptin in combination with metformin 1000mg/d SS better than metformin monotherapy 2000mg/d.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-1</td> <td>-1</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </tbody> </table> <p>Grade assessment: <i>low quality of evidence</i></p>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1	-1	OK	OK
			Quality	Consistency	Directness	Imprecision						
-1	-1	OK	OK									
Hypoglycemic events	<p>Reported in 4/4 studies but NT</p> <p>Vildagliptin 50mg/d: 0%</p> <p>Vildagliptin 100mg/d: 0.1-0.8%</p> <p>Metformin mono: 0-0.1%</p>											
Mortality	<p>Reported in 3/4 studies</p> <p>Vildagliptin 50mg/d: 0%</p> <p>Vildagliptin 100mg/d: 0%</p> <p>Metformin mono: 0%</p>											
	Grade assessment: <i>NA</i>											

- Drie studies vergeleken metformine monotherapie ≥ 1500 mg/d met een combinatietherapie van metformine ≥ 1500 mg/d en vildagliptine in een dagdosis van 50mg en 100mg bij type 2-diabetes patiënten met onvoldoende controle van de glykemie. Eén van deze studies includeerde enkel Chinese deelnemers. Een andere van deze studies onderzocht of er een verschil was tussen een ochtenddosis of avonddosis van 100mg vildagliptine.

-Eén studie vergeleek metformine monotherapie 2000mg/d met een combinatietherapie van metformine 1000mg/d en vildagliptine 100mg/d.

Alle vildagliptine combinatiebehandelingen resulteerden in een significant grotere reductie van HbA1c in vergelijking met metformine monotherapie.

GRADE: moderate quality of evidence

- De resultaten i.v.m. verandering in lichaamsgewicht zijn niet eenduidig. 3 vergelijkingen tonen een voordeel voor metformine monotherapie, 1 vergelijking toont een voordeel voor vildagliptine + metformine. Hoewel deze verschillen statistisch significant zijn, zijn deze klinisch weinig relevant (gemiddeld verschil +/- 0.5 tot 1.2 kg).

GRADE: low quality of evidence

- De ongewenste effecten werden niet statistisch getoetst. In geen enkele van de studies waren er sterfgevallen, doch in één studie werd de mortaliteit niet gerapporteerd.

GRADE: NA

6.1.9. Exenatide + metformine versus placebo + metformine

Exenatide 5µg bid or Exenatide 10µg bid vs placebo, added to existing metformin treatment (DeFronzo 2005)									
N/n	Duration	Population	Results						
N=1, n= 336	30w	mean age: 53±10y Prior R: metformin DMII duration: 5.9y Baseline HbA1c: 8.2±1.1% Baseline BMI: 34	Change from baseline HbA1c (PE)	Exenatide 5µg bid: -0.40%					
				Exenatide 10µg bid: -0.78%					
				Placebo: +0.08%					
						SS, p<0.002			
						<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
						-1 low FU, no ITT	NA	OK	OK
						Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>			
					Change from baseline body weight	Exenatide 5µg bid: -1.6kg			
						Exenatide 10µg bid: -2.8kg			
						Placebo: 0			
			SS, p<0.001 vs placebo						
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>			
			-1	NA	OK	OK			
			Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>						
		Serious adverse events	Exenatide 5µg bid: 4.5%						
			Exenatide 10µg bid: 2.7%						
			Placebo: 3.5%						
			NT						
		Nausea	Exenatide 5µg bid: 36%						
			Exenatide 10µg bid: 45%						
			Placebo: 23%						
			NT						
		Hypoglycemia (mild- moderate)	Exenatide 5µg bid: 4.5%						
			Exenatide 10µg bid: 5.3%						
			Placebo: 5.3%						
			NT						
			Grade assessment: NA						

- Deze studie vergelijkt het toevoegen van exenatide (5µg of 10µg – 2x/d) met het toevoegen van placebo aan een bestaande behandeling met metformine, bij type 2-diabetes patiënten met onvoldoende glykemiecontrole.

Met exenatide ziet men een significante daling van het HbA1c in vergelijking met placebo.

GRADE: moderate quality of evidence

Exenatide is geassocieerd met een significante daling van het gewicht, in vergelijking met placebo.

GRADE: moderate quality of evidence

- Ongewenste effecten werden gerapporteerd maar niet statistisch getoetst.

GRADE: NA

6.1.10. Liraglutide + metformin versus placebo + metformin

Liraglutide 0.6-1.2-1.8mg/d + Metformin 2000mg/d vs Metformin 2000mg/d (Nauck 2009)												
N/n	Duration	Population	Results									
N=1, n= 1091 in total	Mean: 26w	Inadequately controlled type 2 diabetes Prestudy OAD therapy All treatments are in combination with metformin!	Change in HbA1c (PE)	Liraglutide 0.6mg: -0.7% Liraglutide 1.2mg: -1.0% Liraglutide 1.8mg: -1.0% Placebo: +0.1% Lira 0.6 vs plac: -0.8% (95%CI: -1.0, -0.6) =>SS Lira 1.2 vs plac: -1.1% (95%CI: -1.3, -0.9) =>SS Lira 1.8 vs plac: -1.1% (95%CI: -1.3, -0.9) =>SS								
			<table border="1"> <thead> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>OK</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </tbody> </table>		Quality	Consistency	Directness	Imprecision	OK	NA	OK	OK
			Quality	Consistency	Directness	Imprecision						
			OK	NA	OK	OK						
			Grade assessment: <i>high quality of evidence</i>									
Change in body weight (SE)	Liraglutide 0.6mg: -1.8kg Liraglutide 1.2mg: -2.6kg Liraglutide 1.8mg: -2.8kg Placebo: -1.5kg Lira 1.2mg and 1.8mg vs plac (p≤0.01) =>SS											
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>OK</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </tbody> </table>		Quality	Consistency	Directness	Imprecision	OK	NA	OK	OK			
Quality	Consistency	Directness	Imprecision									
OK	NA	OK	OK									
Grade assessment: <i>high quality of evidence</i>												
		Hypoglycemic events (minor)	Liraglutide (all doses): 3.0% Placebo: 3.0% NT									
		Gastro- intestinal AEs	Liraglutide 0.6mg: 35% Liraglutide 1.2mg: 40% Liraglutide 1.8mg: 44% Placebo: 17% NT									
Grade assessment: <i>NA</i>												

In deze 26 weken durende studie werden type 2-diabetespatiënten met onvoldoende geregelde glykemie gerandomiseerd in verschillende behandelingsgroepen: liraglutide (0.6, 1.2 of 1.8mg/d SC) enerzijds en placebo anderzijds. Alle behandelingen gebeurden in combinatie met metformine tweemaal daags 1g.

- Er werd een significant verschil in HbA1c-daling vastgesteld tussen de behandelingsgroepen (actief of placebo).

GRADE: high quality of evidence

- Het lichaamsgewicht nam significant af in de liraglutide groepen met een dagdosis van 1.2 en van 1.8mg, in vergelijking met placebo (p≤0.01).

GRADE: high quality of evidence

- De incidentie van ongewenste effecten werd niet statistisch getest in deze studie.

GRADE: NA

6.1.11. Insulin + metformin versus placebo + metformin

Geen enkele studie voldeed aan onze inclusiecriteria.

6.1.12. Harde eindpunten: Origin trial: Insuline glargine , toegevoegd aan bestaande behandeling verus standaard behandeling

Insulin Glargine (added to existing regimen) Vs Standard care (ORIGIN trial investigators 2012)												
N/n	Duration	Population	Results									
1/ 12537	Median follow-up: 6.2y	DMII or IGT or IFG and cardiovascular disease Prior R: 59% oral glucose-lowering agent Duration diabetes: mean 5.4y Baseline median HbA1c: 6.4% 6% new diabetes ¹ , 82% prior diabetes, 12% IGT	Nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke or death from cardiovascular causes (per 100 person-years) (PE)	Insulin: 2.94 vs Standard: 2.85(per 100 person-years) HR=1.02 (CI: 0.94-1.11) NS: p=0.63 <table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>-1 for low JADAD and no ITT</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table> Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	-1 for low JADAD and no ITT	NA	OK	OK
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>						
			-1 for low JADAD and no ITT	NA	OK	OK						
			Nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, death from cardiovascular causes, revascularization or hospitalization for heart failure (per 100 person-years)(PE)	Insulin: 5.52 vs Standard: 5.28 HR=1.04 (CI: 0.97-1.11) NS: p=0.27 <table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>-1</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table> Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	-1	NA	OK	OK
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>						
			-1	NA	OK	OK						
			New onset diabetes during or after trial (among 1456 participants without baseline diabetes)	Insulin: 30% vs Standard: 35% OR=0.80 (CI: 0.64-1.00) NS: p=0.05 <table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>- 1</td> <td>NA</td> <td>-1different diabetes definition</td> <td>OK</td> </tr> </table> Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	- 1	NA	-1different diabetes definition	OK
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>						
			- 1	NA	-1different diabetes definition	OK						
			Severe hypoglycemia (per 100 person-years)	Insulin: 1.00 vs Standard: 0.31 SS: p<0.001 in favour of standard <table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>-1</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table> Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	-1	NA	OK	OK
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>									
-1	NA	OK	OK									
Weight (median change)	Insulin: +1.6kg vs Standard: -0.5kg NT											

In deze studie worden patiënten met een gedocumenteerde cardiovasculaire pathologie en type 2-diabetes of gestoorde nuchtere glykemie of gestoorde glucose tolerantie gerandomiseerd tussen het toevoegen van insuline glargine aan bestaande therapie en verderzetten van standard care. Na een mediane opvolging van 6,2 jaar ziet men geen significant verschil in een composiet eindpunt van niet-fataal myocardinfarct, niet-fataal CVA en cardiovasculaire mortaliteit (HR=1.02 met 95% CI: 0.94-1.11)

GRADE: *moderate quality of evidence*

In de groep behandeld met insuline glargine ziet men een significant hogere incidentie van hypoglykemie dan in de groep met standaard behandeling (1.00/100pers.j. vs 0.31/100pers.j, p<0.001)

GRADE: *moderate quality of evidence*

In een vooraf bepaalde subgroepanalyse bij de patiënten aanvankelijk zonder diabetes ziet men geen significant verschil tussen beide groepen in het ontwikkelen van diabetes (OR=0.80 met CI: 0.64-1.00).

GRADE: *low quality of evidence*

6.1.13. Harde eindpunten: UKPDS 34bis. Hypoglykemiërend sulfamide + metformine versus hypoglykemiërend sulfamide

Metformin + sulphonylurea vs sulphonylurea (UKPDS group: UKPDS 34 1998)														
N/n	Duration	Population	Results											
N=1 N=537	mean 6.6y	Mean age: 59y prior R: maximum doses sulphonylurea DMII duration: mean 7.1y Mean baseline HbA1c: 7.5% Mean BMI: 29.6 kg/m ²	Any diabetes-related endpoint*(PE)	Met+SU: 60.5 /1000 patient years SU: 58.4/1000 patient years RR=1.04(CI: 0.77-1.42) NS										
				<table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>-1(power?)</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	-1(power?)	OK	OK	OK		
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>								
			-1(power?)	OK	OK	OK								
			Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>											
			Diabetes-related death (PE)	Met+SU: 16.8 /1000 patient years SU:8.6/1000 patient years RR=1.96 (CI: 1.02-3.75) SS, p=0.039 in favour of SU alone NNT=22 (treat 22 for median 6.6y to cause one more death from diabetes)										
			All-cause mortality (PE)	Met+SU: 30.3/1000 patient years vs SU:19.1/1000 patient years RR=1.60 (CI 1.02-2.52) NS, p=0.039 in favour of SU alone NNT=17(treat 22 for median 6.6y to cause one more death)										
			<table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>-1</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td></td> </tr> </table>				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	-1	OK	OK	
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>								
			-1	OK	OK									
Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>														
Microvascular disease	Met+SU: 10.1 /1000 patient years vs SU:12.1/1000 patient years RR=0.84 (CI 1.43-1.66) NS													
Other clinical endpoints	NS													
<table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>-1</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	-1	OK	OK	OK			
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>											
-1	OK	OK	OK											
Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>														
HbA1c over 4y (median)	Met+SU: 7.7% vs SU:8.2% NT													

Deze additionele studie in UKPDS vergeleek het toevoegen van metformine aan sulfonylurea versus het verderzetten van sulfonylurea monotherapie bij patiënten die onvoldoende glykemiecontrole hadden onder sulfonylurea.

Men vond geen significant verschil in 'any diabetes-related endpoint'.

Patiënten behandeld met metformine + sulfonylurea hadden een hoger risico op diabetes-gerelateerde dood (RR=1.96 (95%CI: 1.02-3.75). Algemene mortaliteit was ook hoger in de patiëntengroep behandeld met metformine + sulfonylurea dan in de groep behandeld met sulfonylurea monotherapie (RR= 1.60 (95%CI 1.02-2.52)).

GRADE: *Moderate quality of evidence*

6.1.14. Linagliptine + hypoglykemiërend sulfamide versus placebo +hypoglykemiërend sulfamide

Geen enkele studie voldeed aan onze inclusiecriteria.

6.2. Bithérapie versus bithérapie

6.2.1. Pioglitazon+ metformine versus hypoglykemiërend sulfamide + metformine
6.2.1.1. Pioglitazon + metformine versus gliclazide + metformine

Pioglitazone 15-45mg/d vs Gliclazide 80-320mg/d; in addition to ongoing metformin therapy (Matthews 2005(1y), Charbonnel 2005 (2y,FU study))									
N/n	Duration	Population	Results						
N=1, n= 630	1 and 2y	mean age: 56.5y Prior R: metformin 2*850mg/d DMII duration: 5.7y Baseline HbA1c: 8.62%	HbA1c (PE) 1y	Pioglitazone: -0.99%					
				Gliclazide: -1.01%					
				between-group difference: 0.02%, p=0.837 => NS					
						<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
						OK	NA	OK	OK
			Grade assessment: <i>high quality of evidence</i>						
			HbA1c (PE) 2y	Pioglitazone: -0.89%					
				Gliclazide: -0.77%					
				between-group difference: 0.12%, p=0.200 => NS					
						<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
			-1 low FU and not ITT	NA	OK	OK			
Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>									
Adverse events 1y	Pioglitazone 55.5% vs gliclazide 58.1%								
	NT								
Grade assessment: <i>NA</i>									
Hypoglycaemia 1y	Pioglitazone 1.3% vs gliclazide 11.2%								
	NT								
Grade assessment: <i>NA</i>									
Oedema 1y	Pioglitazone 6.3% vs gliclazide 2.2%								
	NT								
Grade assessment: <i>NA</i>									

Deze studie toont aan dat bij patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende onder controle is met metformine monotherapie, de combinatie van metformine met pioglitazone na 1 en na 2 jaar een gelijkwaardige daling in HbA1c geeft vergeleken met de combinatie van metformine met gliclazide. Patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculaire morbiditeit werden geëxcludeerd.

GRADE: High quality of evidence

Voor ongewenste effecten werd er geen statistische test gerapporteerd.

GRADE: NA

6.2.1.2. Pioglitazon + metformine versus glimepiride + metformine

Pioglitazon 15mg/d vs Glimepiride 2mg/d, in addition to ongoing metformin therapy (Pfutzner 2011)												
N/n	Duration	Population	Results									
N=1, n= 305	6 mo	mean age: 59y Inadequately controlled DMII Prior R: metformin 2*850mg DMII duration: 6y Baseline HbA1c: 7.3%	HbA1c	Pio+metf: -0.8% Glime+metf: -1.0% "NS", TNR								
				<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>-1 low jadad and FU</td> <td>NA</td> <td>-1 for primary outcome cholesterol</td> <td>OK</td> </tr> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1 low jadad and FU	NA	-1 for primary outcome cholesterol	OK
			Quality	Consistency	Directness	Imprecision						
			-1 low jadad and FU	NA	-1 for primary outcome cholesterol	OK						
				Grade assessment: <i>Low quality of evidence</i>								
			Weight	Pio+metf: +0.7kg Glime+metf +0.7kg "NS", TNR								
				<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>-1</td> <td>NA</td> <td>-1</td> <td>OK</td> </tr> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1	NA	-1	OK
			Quality	Consistency	Directness	Imprecision						
			-1	NA	-1	OK						
				Grade assessment: <i>Low quality of evidence</i>								
Hypoglycemia	Pio+metf: n=2 Glime+metf: n=5 NT											
	Grade assessment: NA											
Peripheral edema	Pio+metf: n=8 Glime+metf: n=4 NT											
	Grade assessment: NA											

Bij patiënten met type 2-diabetes geeft de combinatie van metformine en pioglitazon een gelijkwaardige daling van het HbA1c vergeleken met de combinatie metformine en glimepiride. Er is geen verschil in effect op gewicht.

GRADE: Low quality of evidence

Er werd geen statistische test uitgevoerd voor ongewenste effecten.

GRADE: NA

6.2.2. DPP-4 inhibitoren+ metformine versus hypoglykemiërende sulfamiden + metformin

6.2.2.1. Linagliptine + metformine versus glimepiride + metformine

Linagliptin 5mg/d + Metformin ≥1500mg/d vs Glimepiride max 4mg/d + Metformin ≥1500mg/d (Gallwitz 2012a)							
N/n	Duration	Population	Results				
N= 1 n= 1552	2y	mean age: 60y Prior R: metformin* alone or with 1 additional OAD (washed out during screening) DMII duration: 53% of patients had DM II for ≥5 years Baseline HbA1c: 7.7% (6.5-10%)	Change in HbA1c (PE)	lina+met -0.16% vs glim+met -0.36% Between-group difference: 0.20% (95% CI: 0.09-0.30) p=0.0004 Non-inferiority criterion: 0.35% Linagliptin combi is non-inferior to glimepiride combi			
				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
				-1 due to high drop-out rate	NA	OK	OK
				Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>			
			Change in body weight	lina+met -1.4 kg vs glim+met +1.3 kg treatment difference -2.7 kg (97.5% CI -3.2 to -2.2), p<0.0001 SS in favour of linagliptin combination therapy			
				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
				-1	NA	OK	OK
				Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>			
			Adjudicated major cardiovascular events (number of patients with at least one event)	lina+met 12(2%) vs glim+met 26(3%) RR= 0.46 (0.23-0.91) p=0.02 SS in favour of linagliptin combination therapy			
				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
				-1	NA	-1 for low event rates	OK
				Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>			
Hypoglycemia	lina+met 7% vs glim+met 36% p<0.0001 SS in favour of linagliptin combination therapy						
	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>			
	-1	NA	OK	OK			
	Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>						

- In deze twee jaar durende studie werden type 2-diabetes patiënten met HbA1c tussen 6.5% en 10% op metformine alleen of één bijkomend oraal antidiabeticum (uitgewassen tijdens de screening) gerandomiseerd over linagliptine 5mg/d of glimepiride 1-4mg/d.

De vermindering van de gemiddelde HbA1c was gelijkaardig in beide groepen (verschil: 0.20%) wat voldoet aan het vooropgestelde non-inferiority criterium van 0.35%.

GRADE: moderate quality of evidence

- Het lichaamsgewicht verminderde met linagliptine maar vermeerde met glimepiride. Het verschil tussen de behandelingsgroepen bedroeg -2.7kg (p<0.0001).

GRADE: moderate quality of evidence

- De incidentie van hypoglycemische aanvallen was significant (ca. 5x) lager met linagliptine dan met glimepiride.

GRADE: moderate quality of evidence

- Linagliptine gaf ook aanleiding tot significant minder cardiovasculaire ongewenste effecten in vergelijking met glimepiride.

GRADE: low quality of evidence

6.2.2.2. Saxagliptine+ metformine versus glipizide + metformine

Saxagliptin 5mg/d vs Glipizide max 20mg/d , in addition to ongoing metformin (Göke 2010)												
N/n	Duration	Population	Results									
N= 1 n= 858	52w	mean age: 57.6y Prior R: metformin mean dose 1910 mg DMII duration: 5.4y Baseline HbA1c: 7.7%	HbA1c (PE)	Per protocol: Saxa + metform: -0.74% Glipi + metform: -0.80% Mean diff= 0.06% (-0.05, 0.16) NS ITT (no statistical analysis) Saxa + metform: -0.57% Glipi + metform: -0.66%								
				<table border="1"> <thead> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-1 for low FU and no reporting ITT</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </tbody> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1 for low FU and no reporting ITT	NA	OK	OK
			Quality	Consistency	Directness	Imprecision						
			-1 for low FU and no reporting ITT	NA	OK	OK						
				Grade assessment: <i>Moderate quality of evidence</i>								
			Body weight	Saxa + metform: -1.1kg Glipi + metform: +1.1kg Mean diff= -2.2kg (-2.7, -1.7) SS, p<0.0001								
				<table border="1"> <thead> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-1</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </tbody> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1	NA	OK	OK
			Quality	Consistency	Directness	Imprecision						
			-1	NA	OK	OK						
				Grade assessment: <i>Moderate quality of evidence</i>								
			Serious adverse events	Saxa + metform: 9.1% Glipi + metform: 7.4% NT								
				Grade assessment: <i>NA</i>								
Hypo-glycaemia	Saxa + metform: 3.0% Glipi + metform: 36.3% Mean diff= -33.2% (-38.1, -28.5) SS, p<0.0001											
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-1</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </tbody> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1	NA	OK	OK			
Quality	Consistency	Directness	Imprecision									
-1	NA	OK	OK									
	Grade assessment: <i>Moderate quality of evidence</i>											

Bij patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende onder controle is met metformine (HbA1c≥6.5%), is saxagliptine plus metformine niet inferieur aan glipizide plus metformine op het eindpunt reductie van HbA1c na 52 weken.

GRADE: Moderate quality of evidence

Het gewicht nam toe met glipizide en nam af met saxagliptine. Het gemiddeld verschil van -2.2kg tussen de twee interventie-armen is statistisch significant. (p<0.0001).

GRADE: Moderate quality of evidence

Saxagliptine geeft vergeleken met glipizide minder aanleiding tot hypoglykemie.

GRADE: Moderate quality of evidence

6.2.2.3. Sitagliptine + metformine versus glimepiride + metformine

Sitagliptin 100mg/d vs Glimepiride max 6mg/d, in addition to ongoing metformin (Arechavaleta 2011)												
N/n	Duration	Population	Results									
N=1, n= 1035	30w	-mean age: 56y -DMII duration: 6.8y -Baseline HbA1c: 7.5% -stable dose of metformin (>1500mg/d)	HbA1c (PE)	Sita + metform: -0.46 Glime + metform: -0.52 Mean diff= 0.07 (95%CI -0.02, 0.16) NS								
				<table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>OK</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	OK	NA	OK	OK
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>						
			OK	NA	OK	OK						
				Grade assessment: <i>High quality of evidence</i>								
			Weight	Sita+metform -0.8kg Glime+metform +1.2kg Mean diff = -2.0kg SS, p<0.001								
				<table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>OK</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	OK	NA	OK	OK
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>						
			OK	NA	OK	OK						
				Grade assessment: <i>High quality of evidence</i>								
			Hypoglycemia	Sita + metform: 7% Glime + metform: 22% Mean diff=-15.0% (95%CI -19.3, -10.9) SS, p<0.001								
				Grade assessment: <i>High quality of evidence</i>								
Serious adverse events	Sita + metform: 16/516 (3.1%) Glime + metform: 11/519 (2.1%) Mean diff= 1.0 (95%CI -1.0, 3.1) NS											
	<table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>OK</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	OK	NA	OK	OK			
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>									
OK	NA	OK	OK									
	Grade assessment: <i>High quality of evidence</i>											

Bij patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende onder controle is (HbA1c≥6.5%) met metformine monotherapie, geeft sitagliptine vergeleken met glimepiride na 30 weken een gelijkwaardige verlaging van het HbA1c.

Met sitagliptine zien we een gewichtsreductie en met glimepiride een gewichtstoename. Het gemiddeld verschil tussen beide groepen bedraagt -2.0kg (p>0.001).

GRADE: High quality of evidence

Sitagliptine geeft vergeleken met glimepiride een lager risico op hypoglykemie.

GRADE: High quality of evidence

6.2.2.4. Sitagliptine + metformine versus glipizide + metformine

Sitagliptin 100mg vs Glipizide 5mg (uptitrated to max 20mg) (Nauck 2007, Seck 2010)							
N/n	Duration	Population	Results				
N=1, n=1172	Results after 1y and 2y	-mean age 57y -Prior R: OAD naive 5%, monotherapy 75%; bitherapy 20% -DMII duration: 5.8y -Baseline HbA1c: 7.3%	HbA1c (PE) Results after 1y	Sitagliptin -0.51% Glipizide-0.56% Diff sita-glipi 0.04% (-0.04, 0.13); NS			
				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
				OK	NA	OK	OK
				Grade assessment: <i>High quality of evidence</i>			
			HbA1c (PE) Results after 2y	Sitagliptin -0.33% Glipizide -0.35% Diff sita-glipi 0.01% (-0.08, 0.10); NS			
				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
				-1 high drop out	NA	OK	OK
				Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>			
			Weight Results after 1y	Sitagliptin -1.5kg Glipizide 1.1kg Diff sita-glipi -2.5kg (-3.1, 2.0) SS; P<0.001 "clinically meaningful difference"			
				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
				OK	NA	OK	OK
				Grade assessment: <i>High quality of evidence</i>			
			Deaths after 2y	Sitagliptin 1 (0.2%) Glipizide 8 (1.4%) Diff sita-glipi -1.2% (-2.5, -0.2) SS			
				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
	-1	NA	OK	-1 low event rate			
	Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>						
Hypoglycemia after 2y	Sitagliptine 5.3% Glipizide 34.1% Diff sita-glipi -28.8% (-33,-24.5) SS						
	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>			
	-1	NA	OK	OK			
	Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>						
Other AE (2y)	Sita	glipizid	diff (95%CI)				
Cystitis	1.4%	0.2%	1.2% (0.2, 2.5), SS				
UTI	7.5%	4.3%	3.2 % (0.5, 6.0), SS				
Weight decrease	1.0%	0.0%	1.0 % (0.2, 2.2), SS				
Asthma	1.5%	0.3%	1.2 % (0.0, 2.6), SS				
Cataract	0.5%	2.4%	-1.9% (-3.5, -0.5), SS				
Peripheral oedema	2.2%	3.8%	-1.6% (-3.6, 0.4), NS				
Hypoaesthesia	0.2%	1.7%	-1.5% (-3.0, -0.4), SS				
Prostatitis	0.2%	1.2%	-1.0% (-2.3, -0.0), NS				
pyelonephritis	n=1	n=3	TNR				
	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>			
	-1	NA	OK	-1			
	Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>						

-Deze studie onderzocht sitagliptin versus glipizide en rapporteert de resultaten na 1 en 2 jaar. Bij patiënten met type-2 diabetes die onvoldoende onder controle is met metformine alleen, is er geen verschil in HbA1c daling tussen sitagliptin en glipizide wanneer deze geassocieerd worden aan metformine.

GRADE: High quality of evidence

Het gewicht nam af met sitagliptine en nam toe met glipizide. Het gemiddeld verschil tussen beide groepen van 2.5 kg was statistisch significant.

GRADE: High quality of evidence

-Sitagliptine geeft vergeleken met glipizide minder aanleiding tot hypoglykemieën.

GRADE: moderate quality of evidence

Er is een significant hogere mortaliteit in de glipizide groep.

Met sitagliptine ziet men een significant hoger risico op urineweginfecties en astma.

Er is meer cataract en hypoesthesie in de glipizide groep.

GRADE: low quality of evidence

6.2.2.5. Vildagliptine + metformine versus gliclazide + metformine

Vildagliptin 2*50mg/d vs Gliclazide max 320mg/d , in addition to ongoing metformin (Filozof 2010b)												
N/n	Duration	Population	Results									
N=1, n= 1007	52w	mean age: 59.5y Prior R: Stable dose of metformin >=1500mg/d DMII duration: 6.6y Baseline HbA1c: 8.5%	HbA1c (PE) (per protocol)	Vilda+metform: -0.81% Glicla+metform: -0.85% Mean diff in graph (95% BI -0.11%, 0.20%) NS "comparable results in ITT population", TNR								
				<table border="1"> <thead> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-1 for low FU and no ITT reported</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </tbody> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1 for low FU and no ITT reported	NA	OK	OK
			Quality	Consistency	Directness	Imprecision						
			-1 for low FU and no ITT reported	NA	OK	OK						
				Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>								
			Body weight	Vilda+metform: +0.08kg Glicla+metform: +1.36kg P<0.001 SS								
				<table border="1"> <thead> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-1</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </tbody> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1	NA	OK	OK
			Quality	Consistency	Directness	Imprecision						
			-1	NA	OK	OK						
				Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>								
Hypo-glycaemic events	"Low in both groups, but nearly twice as high in the gliclazide group als in the vildagliptin group" (11 vs 6 events, TNR)											
	Grade assessment: <i>NA</i>											
% of patients with serious adverse events	Vilda+metform: 11.8% Glicla+metform: 16.4% Mean diff NR; TNR											
	Grade assessment: <i>NA</i>											
Clinically significant gastrointestinal AE	Vilda+metform: 0.6% Glicla+metform: 0.8% TNR											
	Grade assessment: <i>NA</i>											

Bij patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende onder controle is (HbA1c≥7.5%) met metformine monotherapie, geeft vildagliptine vergeleken met gliclazide na 52 weken een gelijkwaardige verlaging van het HbA1c.

GRADE: Moderate quality of evidence

Het gewicht daalt niet met vildagliptine (+0.08kg) en stijgt met gliclazide (+1.36kg). Het verschil in gewichtstoename tussen beide groepen is statistisch significant (p<0.001).

GRADE: Moderate quality of evidence

Er werd geen statistisch toets gerapporteerd voor ongewenste effecten.

GRADE: NA

6.2.2.6. Vildagliptine + metformine versus glimepiride + metformine

Vildagliptin 2*50mg/d vs Glimepiride max 6mg/d, in addition to ongoing metformin (Matthews 2010, Ferranini 2009)										
N/n	Duration	Population	Results							
N=1, n= 3118	2y	Mean age: 57 Prior R: metformin, mean dose 1894mg DMII duration: 5.7y Baseline HbA1c: 7.3%	HbA1c (PE)	Change in HbA1c PP analysis :						
				Vilda+metform: -0.1%						
				Glime+metform: -0.1%						
				NS ITT "similar results", NR						
						<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	
						-1 for low FU and not reporting ITT	NA	OK	OK	
			Grade assessment: <i>Moderate quality of evidence</i>							
						Change in body weight	Vilda+metform: -0.3kg Glime+metform: +1.2kg Mean diff=-1.5kg SS, p<0.001			
							<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
							-1	NA	OK	OK
Grade assessment: <i>Moderate quality of evidence</i>										
			Patients with serious adverse events	Vilda+metform: 15.2% Glime+metform: 16.4% TNR						
Grade assessment: <i>NA</i>										
			Patients with hypoglycaemic events	Vilda+metform: 2.3% Glime+metform: 18.2% "14 fold difference", TNR						
Grade assessment: <i>NA</i>										

Bij patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende onder controle is (HbA1c≥6.5%) met metformine monotherapie, geeft vildagliptine vergeleken met glimepiride na 52 weken een gelijkwaardige daling van het HbA1c.

GRADE: Moderate quality of evidence

Er is een kleine gewichts daling met vildagliptine en een stijging met glimepiride. Het gemiddeld verschil tussen beide groepen is 1.5kg (p<0.001).

GRADE: Moderate quality of evidence

Voor ongewenste effecten werd er geen statistische test gerapporteerd

GRADE: NA

6.2.3. DPP-4 inhibitoren + metformine versus pioglitazon+ metformine

6.2.3.1. Vildagliptine + metformine versus pioglitazon + metformine

Vildagliptin 100mg/d vs Pioglitazone 30mg/d, in addition to ongoing metformin (Bolli 2008 (24w), Bolli 2009 (FU 1y))						
N/n	Duration	Population	Results			
N=1, n= 576	24w 52w	mean age: 57y Prior R: metformin ≥1500mg/d DMII mean duration: 6.4y Baseline mean HbA1c: 8.4%	HbA1c (PE) After 24w	Vildagliptin -0.88%		
				Pioglitazone -0.98%		
				between-group difference: 0.10% (95%CI: -0.05 to 0.26) vildagliptin is non-inferior to pioglitazone		
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
			-1 for poor description and incorrect ITT	NA	OK	OK
			Grade assessment: Moderate quality of evidence			
			HbA1c (PE) After 1y	Vildagliptin -0.6%		
				Pioglitazone -0.6% (p<0.001)		
				vildagliptin is non-inferior to pioglitazone		
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
-2 +not reporting attrition	NA	OK	OK			
Grade assessment: Low quality of evidence						
Weight (24w)	Vildagliptin +0.3kg Pioglitazone +1.9kg between-group difference: -1.6kg (p<0.001) => SS					
Weight (1y)	vildagliptin +0.2kg pioglitazone +2.6kg Between-group difference: NT					
	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>		
	-1	NA	OK	OK		
Grade assessment: Moderate quality of evidence						
Hypoglycemia (mild)(1y)	vildagliptin 0.3% pioglitazone 0.3% NT					
Grade assessment: NA						
Serious adverse event (1y)	vildagliptin 4.1% pioglitazone 8.9% NT					
Grade assessment: NA						
Peripheral edema (1y)	vildagliptin 10.8% pioglitazone 11.1% NT					
Grade assessment: NA						

Bij patiënten met onvoldoende gecontroleerde (HbA1c >7,5%) type 2-diabetes onder metformine, is het toevoegen van vildagliptine evenwaardig aan het toevoegen van pioglitazon op het reduceren van de HbA1c na 24 en 52 weken.

*GRADE: Moderate quality of evidence(24w)
Low quality of evidence (52w)*

Na 24 weken geeft pioglitazon in vergelijking met vildagliptine meer gewichtstoename ($p < 0.001$).

GRADE: Moderate quality of evidence

Voor ongewenste effecten werd er geen statistische toets gerapporteerd.

GRADE: NA

6.2.4. DPP-4 inhibitoren + metformine versus insuline + metformine

6.2.4.1. Insuline glargine + metformine versus sitagliptine + metformine

Insulin glargine (dose titration) vs Sitagliptin 100mg, in addition to ongoing metformin therapy (Aschner 2012)									
N/n	Duration	Population	Results						
N=1, n= 515	24w	mean age: 53.6y Prior R: metformin 1800mg/d DM2 duration: 4.5y Baseline HbA1c: 8.5%	HbA1c (PE)	Insulin: -1.72%					
				Sitagliptin: -1.13%					
				Mean difference: -0.59% (CI: -0.77 to -0.42) SS: p<0.0001 in favour of insulin glargine					
						<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
						-1 for not blinding	NA	OK	OK
			Grade assessment: <i>Moderate quality of evidence</i>						
					All hypo-glycaemic episodes	Insulin: 4.21/ patient-year			
						Sitagliptin: 0.50/patient-year			
						Ratio: 8.45 (CI: 5.55-12.87) SS: p<0.0001 in favour of sitagliptin			
						<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
						-1	NA	OK	OK
			Grade assessment: <i>Moderate quality of evidence</i>						
		Severe hypo-glycaemia	Insulin: 1% of patients						
			Sitagliptin: <1% of patients						
			Ratio: 3.40 (CI: 0.35-32.72) NS: p=0.29						
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>			
			-1	NA	OK	OK			
Grade assessment: <i>Moderate quality of evidence</i>									
		Nocturnal hypoglycaemia	Insulin: 0.92/patient-year						
			Sitagliptin: 0.07/patient-year						
			Ratio:12.41 (CI: 5.43–28.35) SS: p<0.0001 in favour of sitagliptin						
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>			
			-1	NA	OK	OK			
Grade assessment: <i>Moderate quality of evidence</i>									
		Serious adverse event	Insulin: 6%						
			Sitagliptin: 3%						
			NT						
Grade assessment: <i>NA</i>									

Bij patiënten met onvoldoende gecontroleerde (HbA1c > 7%) type 2-diabetes onder metformine, wordt met insuline glargine na 24 weken een grotere reductie in HbA1c bereikt vergeleken met sitagliptine bovenop metformine.

GRADE: Moderate quality of evidence

Met insuline glargine werden in deze studie meer hypoglykemische episodes en meer nachtelijke hypoglykemische episodes vastgesteld vergeleken met sitagliptine. Ernstige hypoglycemische episodes waren niet verschillend tussen de 2 groepen.

GRADE: Moderate quality of evidence

6.2.5. GLP-1 agonisten + metformine versus hypoglykemiërende sulfamiden + metformine

6.2.5.1. Exenatide + metformine versus glimepiride+ metformine

Exenatide 20µg/d vs glimepiride 1-4 mg/d in addition to ongoing metformin (Gallwitz 2012b: EUREXA)																																							
N/n	Duration	Population	Results																																				
N=1 n= 1029	3y	Mean age:56y Prior R: metformin, suboptimal glycaemic control DMII duration: 5.7y Baseline HbA1c: 7.5% (Exenatide mean dose 17.35 µg/d) Glimepiride mean dose 2.01mg/d)	Median time to treatment failure (PE) (inadequate glycaemic control, HbA1c>9% after first 3m or >7% at two consecutive visits 3m apart after the first 6 months)	Exenatide: 180w Glimepiride: 142w SS, p=0.032																																			
			<table border="1"> <thead> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-1 low FU, no ITT</td> <td>NA</td> <td>-1 for applicability composite</td> <td>OK</td> </tr> </tbody> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1 low FU, no ITT	NA	-1 for applicability composite	OK	Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>																											
			Quality	Consistency	Directness	Imprecision																																	
			-1 low FU, no ITT	NA	-1 for applicability composite	OK																																	
			mean change in HbA1c	Exenatide: -0.36% Glimepiride: -0.21% SS, p=0.002	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-1</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </tbody> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1	NA	OK	OK	Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>																									
			Quality	Consistency	Directness	Imprecision																																	
			-1	NA	OK	OK																																	
			Body weight	Exenatide: -3.32 kg Glimepiride: +1.15 kg SS, p<0.0001	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-1</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </tbody> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1	NA	OK	OK	Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>																									
			Quality	Consistency	Directness	Imprecision																																	
			-1	NA	OK	OK																																	
			% of patients with -Nocturnal hypoglaecemia -Non-nocturnal hypoglycemia -Severe hypoglycemia -Hypoglycaemia rate	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Exenatide</th> <th>Glimepiride</th> <th>p-value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10%</td> <td>16%</td> <td>p=0.007</td> </tr> <tr> <td>35%</td> <td>66%</td> <td>p<0.0001</td> </tr> <tr> <td><1%</td> <td>0%</td> <td>p=0.319</td> </tr> <tr> <td>1.52/y</td> <td>5.32/y</td> <td>p<0.0001</td> </tr> </tbody> </table>	Exenatide	Glimepiride	p-value	10%	16%	p=0.007	35%	66%	p<0.0001	<1%	0%	p=0.319	1.52/y	5.32/y	p<0.0001	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-1</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </tbody> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1	NA	OK	OK	Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>										
			Exenatide	Glimepiride	p-value																																		
10%	16%	p=0.007																																					
35%	66%	p<0.0001																																					
<1%	0%	p=0.319																																					
1.52/y	5.32/y	p<0.0001																																					
Quality	Consistency	Directness	Imprecision																																				
-1	NA	OK	OK																																				
Pancreatitis Thyroid cancer Coronary artery disease Nephrolithiasis Gastro-intestinal: Nausea Diarrhoea Vomiting Dyspepsia Dropout due to GI events Dropout due to diarrhoea	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Exenatide</th> <th>glimepiride</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>n=1</td> <td>n=1</td> </tr> <tr> <td>n=0</td> <td>n=1</td> </tr> <tr> <td>n=0</td> <td>n=4</td> </tr> <tr> <td>n=3</td> <td>n=0</td> </tr> <tr> <td>29%</td> <td>2%</td> <td>TNR</td> </tr> <tr> <td>12%</td> <td>7%</td> <td>TNR</td> </tr> <tr> <td>9%</td> <td>2%</td> <td>TNR</td> </tr> <tr> <td>5%</td> <td>4%</td> <td>TNR</td> </tr> <tr> <td>4%</td> <td>0%</td> <td>TNR</td> </tr> <tr> <td>3%</td> <td>0%</td> <td>TNR</td> </tr> </tbody> </table>	Exenatide	glimepiride	n=1	n=1	n=0	n=1	n=0	n=4	n=3	n=0	29%	2%	TNR	12%	7%	TNR	9%	2%	TNR	5%	4%	TNR	4%	0%	TNR	3%	0%	TNR	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-1</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </tbody> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1	NA	OK	OK	Grade assessment: <i>NA</i>
Exenatide	glimepiride																																						
n=1	n=1																																						
n=0	n=1																																						
n=0	n=4																																						
n=3	n=0																																						
29%	2%	TNR																																					
12%	7%	TNR																																					
9%	2%	TNR																																					
5%	4%	TNR																																					
4%	0%	TNR																																					
3%	0%	TNR																																					
Quality	Consistency	Directness	Imprecision																																				
-1	NA	OK	OK																																				

- Deze studie bekijkt het toevoegen van exenatide aan bestaande metformine behandeling in vergelijking met het toevoegen van glimepiride aan bestaande metformine behandeling bij type 2-diabetes patiënten met onvoldoende glykemiecontrole onder metformine.
Merk op dat de gemiddelde studiedosis glimepiride eerder laag is in vergelijking met de aanbevolen maximumdosis.

De gemiddelde tijd tot 'therapiefalen' is significant langer met exenatide vergeleken met glimepiride.

GRADE: low quality of evidence

Exenatide in een gemiddelde dagdosis van 17.35µg veroorzaakt een significant grotere daling van de HbA1c dan glimepiride in een gemiddelde dagdosis van 2mg.

GRADE: moderate quality of evidence

Er is een significant verschil in gewichtsverandering tussen exenatide en glimepiride.

GRADE: moderate quality of evidence

Meer patiënten hebben hypoglykemie-episodes (zowel nachtelijk als niet- nachtelijk) met glimepiride dan met exenatide. Het aantal patiënten met een ernstige hypoglykemie is niet significant verschillend.

GRADE: moderate quality of evidence

Merk op dat het verschil in optreden van gastro-intestinale symptomen niet statistisch getoetst werd.

GRADE: NA

6.2.5.2. Liraglutide + metformine versus glimepiride + metformine

Liraglutide 0.6-1.2-1.8mg/d + Metformin 2000mg/d vs Glimepiride 4mg + Metformin 2000mg/d (Nauck 2009)							
N/n	Duration	Population	Results				
N=1, n= 1091	Mean: 26w	Inadequately controlled type 2 diabetes mean age: 57y Prior R: Monotherapy: 36% Combination therapy 64% DMII duration: 8y Baseline HbA1c: 8.4%	Change in HbA1c (PE)	Liraglutide 0.6mg: -0.7%			
				Liraglutide 1.2mg: -1.0%			
			Liraglutide 1.8mg: -1.0%				
			Glimepiride 4mg: -1.0%				
			Lira 0.6 vs glim: NR				
Lira 1.2 vs glim: 0.0% (-0.2, 0.2) =>NS							
Lira 1.8 vs glim: 0.0% (-0.2, 0.2) =>NS							
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>				
OK	NA	OK	OK				
Grade assessment: <i>high quality of evidence</i>							
			Change in body weight (SE)	Liraglutide 0.6mg: -1.8kg			
				Liraglutide 1.2mg: -2.6kg			
			Liraglutide 1.8mg: -2.8kg				
			Glimepiride 4mg: +1.0kg				
			Liraglutide (all doses) vs glimepiride: p<0.0001 =>SS				
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>				
OK	NA	OK	OK				
Grade assessment: <i>high quality of evidence</i>							
			Hypoglycemic events (minor)	Liraglutide (all doses): 3.0%			
				Glimepiride: 17.0%			
			Liraglutide vs glimepiride: p<0.001 =>SS				
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	
			OK	NA	OK	OK	
Grade assessment: <i>high quality of evidence</i>							
			Gastro- intestinal AEs	Liraglutide 0.6mg: 35%			
				Liraglutide 1.2mg: 40%			
			Liraglutide 1.8mg: 44%				
			Glimepiride: 17%				
			NT				
Grade assessment: <i>NA</i>							

In deze 26 weken durende studie werden type 2-diabetespatiënten met onvoldoende geregelde glykemie gerandomiseerd in verschillende behandelingsgroepen: liraglutide (0.6, 1.2 of 1.8mg/d SC) enerzijds en glimepiride 4mg anderzijds. Alle behandelingen gebeurden in combinatie met metformine tweemaal daags 1g.

- Er werd geen significant verschil in HbA1c daling vastgesteld tussen liraglutide en glimepiride.

GRADE: high quality of evidence

- De verandering in lichaamsgewicht verschilde significant in de liraglutide groepen in vergelijking met glimepiride (p<0.0001): liraglutide veroorzaakt in alle onderzochte dosissen gemiddeld vermagering, terwijl glimepiride het lichaamsgewicht doet toenemen.

GRADE: high quality of evidence

- Glimepiride gaf significant vaker aanleiding tot mineure aanvallen van hypoglykemie dan liraglutide (p<0.001).

GRADE: high quality of evidence

- Het aantal ongewenste effecten ter hoogte van het maag-darmstelsel werd niet statistisch getoetst.

GRADE: NA

6.2.6. GLP-1 agonisten + metformine versus DPP-4 inhibitoren + metformine

6.2.6.1. Liraglutide + metformine versus sitagliptine + metformine

Liraglutide 1.2mg/d or 1.8mg vs Sitagliptin 100mg/d in addition to metformin (Pratley 2010, Pratley 2011)												
N/n	Duration	Population	Results									
N=1 n= 665	26w initial study, extension to 52y	mean age: 55y Prior R: NR DMII duration: 6.4y Baseline HbA1c: 8.5%	Change in HbA1c (52w)	Lira 1.2mg: -1.29% Lira 1.8mg: -1.51% Sita 100mg: -0.88% Mean diff lira 1.2mg vs sita: -0.40% (-0.59, -.022), SS, p<0.0001 Mean diff lira 1.8mg vs sita: -0.63 (-0.81, -0.44), SS, p<0.0001 (results at 26 weeks also significant)								
				<table border="1"> <thead> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-1 low FU, open label</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </tbody> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1 low FU, open label	NA	OK	OK
			Quality	Consistency	Directness	Imprecision						
			-1 low FU, open label	NA	OK	OK						
				Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>								
			Change in body weight (52w)	Lira 1.2mg: -2.78kg Lira 1.8mg: -3.68kg Sita 100mg: -1.16kg Mean diff lira 1.2mg vs sita: -1.62kg (-2.43,-0.82), SS, p<0.0001 Mean diff lira 1.8mg vs sita: -2.53kg (-3.33, -1.72), SS, p<0.0001 (results at 26 weeks also significant)								
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-1</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </tbody> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1	NA	OK	OK			
Quality	Consistency	Directness	Imprecision									
-1	NA	OK	OK									
	Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>											
	Safety	adverse events reported but not tested or test not reported.	Grade assessment: <i>NA</i>									
	(26 weeks) major hypoglycaemic episode minor hypoglycaemia	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Lira 1.2mg</th> <th>Lira 1.2mg</th> <th>Sita</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>n=1</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>5%</td> <td>5%</td> <td>5%</td> </tr> </tbody> </table>	Lira 1.2mg	Lira 1.2mg	Sita	n=1			5%	5%	5%	Grade assessment: <i>NA</i>
Lira 1.2mg	Lira 1.2mg	Sita										
n=1												
5%	5%	5%										
	Nausea (at 52 weeks)	“weekly proportion of participants experiencing nausea did not differ significantly between liraglutide and sitagliptin” TNR	Grade assessment: <i>NA</i>									

- Deze studie vergelijkt liraglutide met sitagliptine wanneer deze worden toegevoegd aan bestaande metformine therapie bij patiënten met onvoldoende gecontroleerde type 2-diabetes.

Liraglutide (zowel 1.2mg als 1.8mg) is geassocieerd met een grotere daling in HbA1c dan sitagliptine 100 mg.

GRADE: moderate quality of evidence

Liraglutide is geassocieerd met een significant grotere gewichtsdeling dan sitagliptine.

GRADE: moderate quality of evidence

- Ongewenste effecten werden gerapporteerd maar niet statistisch getoetst.

GRADE: NA

6.2.7. GLP-1 agonisten + metformine versus insuline + metformine

Geen enkele studie voldeed aan onze inclusiecriteria.

6.2.8. Langwerkende insuline analogen + metformine versus insuline NPH + metformine

Geen studies voldeden aan onze inclusiecriteria.

Zie ook 7.2.4.

6.3. Meta-analyses over bitherapie

Twee meta-analyses vergeleken het toevoegen van een tweede antidiabeticum met het toevoegen van placebo, bij patiënten met onvoldoende glykemiecontrole door metformine (Phung 2010, McIntosh 2011). Ze voerden een traditionele meta-analyse en een mixed-treatment meta-analyse uit.

Eén meta-analyse vergeleek de DPP-4 inhibitors met andere antidiabetica, wanneer deze toegevoegd werden aan bestaande metformine behandeling (Karagiannis 2012).

De vergelijkingen betreffen geneesmiddelenklassen in plaats van individuele geneesmiddelen en er worden enkel intermediaire eindpunten besproken. Daarom hebben we gekozen om gegevens uit de individuele trials te rapporteren, en deze meta-analyses niet te bespreken.

7. Samenvatting van de resultaten: Type 2-diabetes: tritherapie

7.1. Trithérapie versus bithérapie

7.1.1. Exenatide + metformine + hypoglykemiërend sulfamide versus placebo +metformin + hypoglykemiërend sulfamide

Exenatide 5-10µg SC/d vs placebo, in addition to ongoing metformin + sulphonylurea (Kendall 2005)											
N/n	Duration	Population	Results								
N=1 n= 733	30 weeks	-Mean age 55y -baseline HbA1c 8.5% -BMI 33.6 -8.7-9.4y duration of DM 2 -inadequate control of HbA1c , treatment with metformin and sulphonylurea	HbA1c (PE)	Exenatide 5 µg: -0.55 (p<0.0001 vs pla) Exenatide 10 µg: -0.77 (p<0.0001 vs pla) Placebo: +0.23 Exenatide SS more HbA1c decrease							
				<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>OK</td> <td>NA</td> <td>-1 for exclusion of bad responders</td> <td>OK</td> </tr> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	OK	NA	-1 for exclusion of bad responders
			Quality	Consistency	Directness	Imprecision					
			OK	NA	-1 for exclusion of bad responders	OK					
			Grade assessment: <i>Moderate quality of evidence</i>								
			BMI (kg/m ²)	Exenatide 5 µg: -1.6kg (±0.2) (p≤0.01) Exenatide 10 µg: -1.6 (±0.2) (p≤0.01) Placebo: -0.9 kg (±0.02) Exenatide SS more weight loss							
<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>OK</td> <td>NA</td> <td>-1</td> <td>OK</td> </tr> </table>	Quality	Consistency		Directness	Imprecision	OK	NA	-1	OK		
Quality	Consistency	Directness	Imprecision								
OK	NA	-1	OK								
Grade assessment: <i>Moderate quality of evidence</i>											
Nausea	Exenatide 5 µg: 39.2% Exenatide 10 µg: 48.5% Placebo: 20.6% NT										
Grade assessment: <i>NA</i>											
Hypocycemia	Exenatide 5 µg: 19.2% Exenatide 10 µg: 27.8% Placebo: 12.6% NT										
Grade assessment: <i>NA</i>											

Exenatide 5 en 10 µg SC geeft vergeleken met placebo een significante daling in HbA1c bij patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd (gemiddeld HbA1c 8.5%) is met de combinatie metformine en een hypoglykemiërend sulfamide.
Exenatide geeft meer gewichts daling dan placebo.

GRADE: Moderate quality of evidence

Voor ongewenste effecten werd er geen statistische toets uitgevoerd.

GRADE: NA

7.1.2. Liraglutide + metformine + hypoglykemiërend sulfamide versus placebo + metformine + hypoglykemiërend sulfamide

Liraglutide 1.8 mg/d vs placebo, in addition to ongoing metformin + sulphonylurea (Russel Jones 2009)											
N/n	Duration	Population	Results								
N=1, n= 581	Mean: 26w	-Type 2 diabetes -Mean age 57 -Mean BMI 30.4 kg/m ² -mean HbA1c 8.3% -95% on combination therapy (metformin + sulphonylurea)	HbA1c (PE) Liraglutide: -1.33% Placebo: -0.24% Difference: -1.09% (95%CI -1.28 to -0.9, p<0.0001) SS in favour of liraglutide								
			<table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>OK</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	OK	NA	OK	OK
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>					
			OK	NA	OK	OK					
			Grade assessment: <i>High quality of evidence</i>								
			Weight	Liraglutide: -1.8kg Pla: -0.4kg Liraglutide vs pla: -1.39kg (95%CI -2.10 to -0.69, p=0.0001) SS in favour of liraglutide							
			<table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>OK</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	OK	NA	OK	OK
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>					
			OK	NA	OK	OK					
			Grade assessment: <i>High quality of evidence</i>								
			Nausea	Liraglutide: 13.9% Pla: 3.5% (p < 0.0001) SS more nausea with liraglutide							
			<table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>OK</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	OK	NA	OK	OK
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>					
			OK	NA	OK	OK					
			Grade assessment: <i>High quality of evidence</i>								
			Diarrhoea	Liraglutide: 10% Pla: 5.3% (p < 0.0001) SS more diarrhoea with liraglutide							
<table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>OK</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	OK	NA	OK	OK			
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>								
OK	NA	OK	OK								
Grade assessment: <i>High quality of evidence</i>											
Dyspepsia	Liraglutide: 6.5% Pla: 0.9% (p=0.0042) SS more dyspepsia with liraglutide										
<table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>OK</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	OK	NA	OK	OK			
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>								
OK	NA	OK	OK								
Grade assessment: <i>High quality of evidence</i>											

Liraglutide 1.8mg per dag werd in deze studie vergeleken met placebo. De geïncludeerde patiënten werden reeds behandeld met metformine en glicemipiride en vertoonden een gemiddeld HbA1c van 8.3%.

Liraglutide geeft na 26 weken een statistisch significant grotere daling van het Hba1c en van het gewicht.

GRADE: High quality of evidence

Liraglutide geeft vergeleken met placebo meer ongewenste effecten op gastro-intestinaal vlak.

GRADE: High quality of evidence

7.2. Trithérapie versus Trithérapie

7.2.1. Exenatide + metformine + hypoglykemiierend sulfamide versus insuline glargine + metformin + hypoglykemiierend sulfamide

Exenatide 2*10µg/d vs insulin glargine (1 inj/d, dose titration), in addition to ongoing metformin + sulphonylurea (Heine 2005)						
N/n	Duration	Population	Results			
N=1, n= 551	26 weeks	-mean age 59 -mean HbA1c 8.2% -BMI 31 -9.5y duration of DM 2 -inadequate controle of HbA1c on max eff dose metformin and SU	Change in HbA1c (PE)			
			Exenatide: -1.11% Insuline glargine: -1.11% Difference 0.017% (95%CI, -0.123 to 0.157) NS			
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
			-1 for not blinding	NA	-1 for standardized test meal and low doses of insulin	OK
			Grade assessment: <i>Low quality of evidence</i>			
			Weight change	Exenatide: -2.3kg Insuline glargine: + 1.8kg Difference -4.1kg (95%CI, -4.6 to -3.5) SS		
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
			-1	NA	-1	OK
			Grade assessment: <i>Low quality of evidence</i>			
			Nausea	Exenatide: 57.1% Insuline glargine: 8.6% p<0.001 SS more nausea with exenatide		
			Grade assessment: <i>Low quality of evidence</i>			
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
			-1	NA	-1	OK
			Vomiting	Exenatide: 17.4% Insuline glargine: 3.7% P<0.001 SS more vomiting with exenatide		
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
			-1	NA	-1	OK
Grade assessment: <i>Low quality of evidence</i>						
Diarrhoea	Exenatide: 8.5% Insuline glargine: 3.0% P = 0.006 SS more diarrhoea with exenatide					
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>			
-1	NA	-1	OK			
Grade assessment: <i>Low quality of evidence</i>						

Exenatide 2*10 µg/d en insuline glargine geven een gelijkwaardige daling in HbA1c bij patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende onder controle is met de combinatie metformine en een sulphonylureum.

GRADE: Low quality of evidence

Gewichtsverlies werd waargenomen met exenatide en gewichtstoename werd waargenomen met insuline glargine. Het verschil tussen beide groepen was statistisch significant (-4.1kg).

GRADE: Low quality of evidence

Vergeleken met insulin glargine geeft exenatide meer gastro-intestinale ongewenste effecten: meer nausea, braken en diarree.

GRADE: Low quality of evidence

7.2.2. Liraglutide + metformine + hypoglykemiierend sulfamide versus insuline glargine + metformine + hypoglykemiierend sulfamide

Liraglutide 1.8 mg/d vs Insuline glargine (1inj/d, dose titration), in addition to ongoing metformin + sulphonylurea (Russel Jones 2009)							
N/n	Duration	Population	Results				
N=1, n= 581	Mean: 26w	-Type 2 diabetes -Mean age 57 -Mean BMI 30.4 kg/m ² -mean HbA1c 8.3% -95% on combination therapy (metformin + sulphonylurea)	HbA1c (PE)	Liraglutide: -1.33% Insulin: -1.09% Difference: -0.24% (95%CI -0.39 to -0.08, p =0.0015) SS in favour of liraglutide			
				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
			-1 for open label	NA	OK	OK	
			Grade assessment: <i>Moderate quality of evidence</i>				
			Weight	Liraglutide: -1.8kg Insulin: +1.6kg		Liraglutide vs insulin: -3.43kg (95%CI -4.00 to -2.86, p<0.0001) SS in favour of liraglutide	
				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
			-1	NA	OK	OK	
			Grade assessment: <i>Moderate quality of evidence</i>				
			Nausea	Liraglutide: 13.9% Insulin: 1.3% (p < 0.0001)		SS more nausea with liraglutide	
				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
			-1	NA	OK	OK	
			Grade assessment: <i>Moderate quality of evidence</i>				
			Diarrhoea	Liraglutide: 10% Insulin: 1.3% (p < 0.0001)		SS more diarrhoea with liraglutide	
				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
			-1	NA	OK	OK	
			Grade assessment: <i>Moderate quality of evidence</i>				
Dyspepsia	Liraglutide: 6.5% Insulin: 1.7% (p=0.0042)		SS more dyspepsia with liraglutide				
	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>			
-1	NA	OK	OK				
Grade assessment: <i>Moderate quality of evidence</i>							

Liraglutide 1.8mg per dag werd in deze studie vergeleken met langwerkend insuline glargine in een dosis die op basis van nuchtere glykemieën werd getitreerd. De geïncludeerde patiënten werden reeds behandeld met metformine en glimepiride.

GRADE: Moderate quality of evidence

Een gewichtdaling werd waargenomen met liraglutide en een gewichtstoename werd waargenomen met insuline glargine. Het verschil in gewichtsverandering tussen de twee groepen was statistisch significant (-3.34kg).

GRADE: Moderate quality of evidence

Liraglutide geeft vergeleken met insuline glargine meer ongewenste effecten op gastro-intestinaal vlak.

GRADE: Moderate quality of evidence

7.2.3. Langwerkende insuline-analogen + metformine + hypoglykemiërend sulfamide versus NPH insuline + metformin + hypoglykemiërend sulfamide

Geen enkele studie voldeed aan onze inclusiecriteria.

Zie 7.2.4. voor een alternatieve vergelijking.

7.2.4. Langwerkende insuline-analogen + bestaande behandeling versus NPH insuline+ bestaande behandeling

7.2.4.1. Insuline glargine + bestaande behandeling versus NPH insuline + bestaande behandeling

Insulin glargine vs insulin NPH added on to existing treatment (Waugh 2010)											
N/n	Duration	Population	Results								
MA N=10, n= 1948	Mean: 28w	Type 2 diabetes inadequately controlled on oral hypoglycaemic agents - Insulin-naïve (1 trial: previous insulin treatment)	HbA1c (change from baseline to endpoints)	Reported in 10/10 trials Mean difference: -0.00 (95%CI-0.11 to 0.10) NS							
				<table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	OK	OK	OK
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>					
			OK	OK	OK	OK					
			Grade assessment: <i>high quality of evidence</i>								
			Change in body weight	A meta-analysis could not be carried out Overall, the glargine groups gained 0.23 kg less weight than the NPH groups (range -1.10 to +0.23kg)							
				Grade assessment: <i>NA</i>							
			Severe hypoglycaemia	Reported in 6/10 trials Risk Ratio= 0.82 (95%CI 0.45 to 1.49) NS							
overall hypoglycaemia	Reported in 7/10 trials Risk Ratio= 0.89 (95%CI 0.83 to 0.96) SS in favour of insulin glargine										
Symptomatic hypoglycaemia	Reported in 4/10 trials Risk Ratio= 0.80(95%CI 0.68 to 0.93) SS in favour of insulin glargine										
Nocturnal hypoglycaemia	Reported in 7/10 trials Risk Ratio= 0.54 (95%CI 0.43-0.69) SS in favour of insulin glargine										
Ander hard eindpunt	<table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>-1</td> <td>OK</td> </tr> </table>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	OK	OK	-1	OK		
	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>							
OK	OK	-1	OK								
Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>											

- Een meta-analyse vergeleek insuline glargine met NPH insuline, toegevoegd aan bestaande (orale) therapie bij type 2-diabetes. 1 studie bestond uit patiënten die reeds insuline gebruiken.

Verandering in HbA1c was niet significant verschillend tussen beide interventies.

GRADE: high quality of evidence

Er kon geen meta-analyse uitgevoerd worden voor verandering in lichaamsgewicht.

GRADE: NA

Het risico op ernstige hypoglykemie was niet significant verschillend tussen beide interventies. Het risico op totale hypoglykemie zowel als het risico op symptomatische hypoglykemie was significant lager in de insuline glargine groep (Risk ratio 0.89 (95%CI 0.83 to 0.96) en 0.80(95%CI 0.68 to 0.93)).

Er werd een significant lager risico op nachtelijke hypoglykemie vastgesteld in de insuline glargine groep vergeleken met de NPH insuline groep (Risk Ratio=0.54 (95%CI 0.43-0.69)).

Het registreren en rapporteren van symptomatische hypoglykemie werd meestal door de patiënt uitgevoerd en verschilde naargelang de studie. De wijze van meten van nachtelijke hypoglykemie was onduidelijk.

GRADE: moderate quality of evidence

7.2.4.2. Insuline detemir + bestaande behandeling versus NPH insuline + bestaande behandeling

Geen enkele studie voldeed aan onze inclusiecriteria.

8. Samenvatting van de resultaten: Prediabetes

8.1. Prediabetes: Metformine versus placebo of leefstijlinterventie

Metformin 500-1700mg/d vs control (1. Ramachandran 2006, 2. Diabetes Prevention Program Research Group 2002/ 2' - 2009)							
N/n	Duration	Population	Results				
N= 2, n= 3297	Trial 1+2 Median follow-up: 2.7y Trial 2' 10y OL extension	- IFG <7.0mmol/l (<126mg/dl) – IGT 2h value ≥ 7.8 to < 11.0 mmol/l (140- 199mg/dl) Trial 1 -100% Asians (500mg Met) Trial 2 -54% white, 20% black, 4.5% Asian (2x850mg Met)	Development of DMII: cumulative incidence at 3y	1) Met 40.5% vs control 55.0% =>SS in favour of Met 2) Met 21.7% vs placebo 28,9% =>SS in favour of MET			
			Progression to DMII (RRR)	3y 1) 26.4% reduction in MET =>SS in favour of Met 2) 31%(17-43)=> SS in favour of Met			
				10y 2') 18% (7-28) =>SS in favour of Met			
			Quality	Consistency	Directness	Imprecision	
			-1	OK	OK	OK	
			<i>GRADE: moderate quality of evidence</i>				
			Weight evolution (mean weight loss)	3y	Reported in 2/2 trials 1) NS 2) 2.1 vs 0.1 kg => SS in favour of Met		
				10y	2') 2.0 vs <1kg NT		
			Quality	Consistency	Directness	Imprecision	
			-1	OK	OK	OK	
			<i>GRADE: moderate quality of evidence</i>				
			Mortality	Reported in 2/2 trials; NT			
			Quality	Consistency	Directness	Imprecision	
			-2	NA	OK	-1	
<i>GRADE: very low quality of evidence</i>							
Cardiovascular events	Reported in 1/2 trials; NT						
Quality	Consistency	Directness	Imprecision				
-2	NA	OK	-1				
<i>GRADE: very low quality of evidence</i>							

Metformin 500-1700mg/d vs lifestyle modification (diet, physical activity) (1. Ramachandran 2006, 2 Diabetes Prevention Program Research Group 2002/ 2' - 2009)							
N/n	Duration	Population	Results				
N= 2, n= 3297	Trial 1+2 Median follow-up: 2.7y Trial 2' 10y OL extension	- IFG <7.0mmol/l (<126mg/dl) Or IGT 2h value ≥ 7.8 to < 11.0 mmol/l (140- 199mg/dl) Trial 1 -100% Asians (500mg Met) Trial 2 -54% white, 20% black, 4.5% Asian (2x850mg Met)	Development of DMII: cumulative incidence at 3y	1. Met 40.5% vs LSM 39.3% =>NS 2. Met 21.7% vs LSM 14.4% =>SS in favour of LSM			
			Progression to DMII (RRR)	1. NS 2. -39%(24-51) in LSM =>SS in favour of LSM			
			Quality	Consistency	Directness	Imprecision	
			-1	OK	-1	OK	
			<i>GRADE: low quality of evidence</i>				
			Weight evolution (loss in kg)	3y	Reported in 2/2 trials 1. NS 2. 2.1kg Met vs 5.6kg LSM =>SS in favour of LSM		
				10y	2' 2.5 kg Met vs 2 kg LSM NT		
			Quality	Consistency	Directness	Imprecision	
			-1	OK	-1	OK	
			<i>GRADE: low quality of evidence</i>				
			Mortality	Reported in 1/2 trials => NT			
			<i>GRADE: NA</i>				
			Cardiovascular events	Reported in 1/2 trials => NT			
			<i>GRADE: NA</i>				

- Twee studies vergelijken de toediening van metformine versus intensieve aanpassing van de leefstijl (dieet, fysieke activiteit, educatie) en versus placebo bij personen met gestoorde glucose tolerantie. De studies waren heterogeen: studie 1 onderzocht een dosis van 500 mg bij uitsluitend Indiërs, terwijl studie 2 een dosis van 2x850 mg bij blanke Amerikanen bestudeerde. Studie 2 werd na een overgangperiode verlengd met een ongeblindeerde opvolgstudie die gegevens tot 10 jaar verzamelt.

Metformine versus controle/placebo

Metformine is significant beter in het verhinderen van optreden van diabetes versus placebo. Dit effect lijkt na 10 jaar behandeling aan te houden. Er is mogelijk een lichte daling van het gewicht.

GRADE: moderate quality of evidence

Metformine versus leefstijlinterventie

Een intensieve leefstijlinterventie zou effectiever kunnen zijn dan metformine in het verhinderen van optreden van diabetes. Na 3 jaar zien we in 1 grote studie 39% minder diabetes optreden in de leefstijlgroep in vergelijking met de metformine groep. De andere studie toont evenwel geen significant verschil.

GRADE: low quality of evidence

We wensen op te merken dat in beide studies leefstijlinterventie eveneens significant beter was dan placebo.

Ongewenste effecten werden niet steeds gerapporteerd, en niet statistisch getoetst.

Informatie over harde eindpunten (mortaliteit, cardiovasculaire events) wordt slechts beperkt gerapporteerd in de studies en niet statistisch getoetst. We kunnen dus geen uitspraak doen over deze eindpunten.

GRADE: very low quality of evidence

8.2. Prediabetes: Pioglitazon versus placebo

Pioglitazone 30-45mg/d vs placebo (Ramachandran 2009 (a), DeFronzo 2011(b))						
N/n	Duration	Population	Results			
N= 2, n= 1009	Mean: 2.6y	- IGT: FPG 65-125mg/dl or 2h value \geq 7.8 to < 11.1 mmol/l - Asian Indians with mean BMI= 25.9 (a) Or Americans with mean BMI= 34.5 (b)	Progression to diabetes (PE)			
			a) (cumulat. Incidence) pio 29.8% vs placebo 31.6% adjusted HR= 0.98 (CI: 0.67-1.44) = NS b) (annual incidence) pio 2.1% vs placebo 7.6% adjusted HR= 0.28 (CI: 0.16-0.49) = SS (p<0.001) in favour of pioglitazone			
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
			-1 (for inadequate randomisation)	OK	-1	OK
			Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>			
			HbA1c (%)	a) pioglitazone: 5.7 -> 6.2 vs placebo: 5.8 -> 6.3 = SS (p <0.001) change in both groups b) pioglitazone: 5.5 -> 5.5 vs placebo: 5.5 -> 5.7 = NS change in pioglitazone group vs SS change in placebo group (p<0.001)		
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
			-1	OK	-1	OK
			Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>			
			BMI (kg/m ²)	a) pioglitazone: 25.9 -> 26.2 vs placebo: 26.0 -> 25.9 = NS b) pioglitazone: 34.1->35.5 vs placebo: 34.5 -> 34.7 = SS (p<0.001) in favour of placebo		
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>			
-1	OK	-1	OK			
Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>						
Mortality	a) pioglitazone 0.5% vs placebo 0% -> NT b) pioglitazone 1% vs placebo 0,3% -> NT					
Grade assessment: <i>NA</i>						
Cardiovascular disease	a) pioglitazone 1% vs placebo 0.5% -> NT b) pioglitazone 8.6% vs placebo 7.7% (p=0.8)					
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>			
-2	NA	-1	OK			
Grade assessment: <i>very low quality of evidence</i>						
Edema	a) NR b) pioglitazone 13% vs placebo 6.4% (p= 0.007)					
Elevated transaminases	a) pioglitazone 0.25% vs placebo 0.75% = SS in favour of pioglitazone (p<0.001) b) levels in pioglitazone lower than in placebo = SS in favour of pioglitazone (p<0.001)					
Weight gain	a) pioglitazone +0.68kg/3y vs placebo: -0.40kg/3y = SS in favour of placebo (p<0.0001) b) pioglitazone 67% +>1kg/2.4y vs placebo 43% +>1kg/2.4y = SS in favour of placebo (p<0.001)					

- Voor de vergelijking van pioglitazon 30-45mg/d met placebo bestaan er twee studies van wisselende kwaliteit met een heterogene populatie van personen met gestoorde glucose tolerantie. De ene studie includeert enkel Indiërs met een quasi normale BMI; de andere studie gaat over zwaarlijvige Amerikanen. Bij de Indiërs heeft pioglitazon geen statistisch significant effect op de uitkomst 'progressie naar diabetes' in vergelijking met placebo (adjusted HR= 0.98, 95%CI: 0.67-1.44); bij de Amerikaanse studie blijkt er wel een significant voordeel van pioglitazon te bestaan ten opzichte van placebo (adjusted HR= 0.28, 95%CI: 0.16-0.49).

GRADE: low quality of evidence

Er is onvoldoende informatie om een uitspraak te doen over de impact op harde eindpunten zoals mortaliteit of cardiovasculaire aandoeningen.

GRADE: NA

- Er is een significante gewichtstoename en meer oedeemvorming in de pioglitazon groep. Behandeling met pioglitazon gaat gepaard met minder toename van leverenzymen in vergelijking met placebo. Voor al deze vergelijkingen is de p-waarde kleiner dan 0,001.

8.3. Prediabetes: GLP-1 agonisten versus placebo of leefstijlinterventie

Er werden geen studies weerhouden.

8.4. Prediabetes: Origin studie: Insuline glargine versus placebo

Insulin Glargine (added to existing regimen) Vs Standard care (ORIGIN trial investigators 2012)													
N/n	Duration	Population	Results										
1/ 12537	Median follow-up: 6.2y	DMII or IGT or IFG and cardiovascular disease Prior R: 59% oral glucose-lowering agent Duration diabetes: mean 5.4y Baseline median HbA1c: 6.4% 6% new diabetes ¹ , 82% prior diabetes, 12% IGT	Nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke or death from cardiovascular causes (per 100 person-years) (PE)	Insulin: 2.94 vs Standard: 2.85(per 100 person-years) HR=1.02 (CI: 0.94-1.11) NS: p=0.63									
			<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>-1 for low JADAD and no ITT</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>		Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1 for low JADAD and no ITT	NA	OK	OK	Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>
			Quality	Consistency	Directness	Imprecision							
			-1 for low JADAD and no ITT	NA	OK	OK							
			Nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, death from cardiovascular causes, revascularization or hospitalization for heart failure (per 100 person-years)(PE)	Insulin: 5.52 vs Standard: 5.28 HR=1.04 (CI: 0.97-1.11) NS: p=0.27									
			<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>-1</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>		Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1	NA	OK	OK	Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>
			Quality	Consistency	Directness	Imprecision							
			-1	NA	OK	OK							
			New onset diabetes during or after trial (among 1456 participants without baseline diabetes)	Insulin: 30% vs Standard: 35% OR=0.80 (CI: 0.64-1.00) NS: p=0.05									
			<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>- 1</td> <td>NA</td> <td>-1different diabetes definition</td> <td>OK</td> </tr> </table>		Quality	Consistency	Directness	Imprecision	- 1	NA	-1different diabetes definition	OK	Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>
Quality	Consistency	Directness	Imprecision										
- 1	NA	-1different diabetes definition	OK										
Severe hypoglycemia (per 100 person-years)	Insulin: 1.00 vs Standard: 0.31 SS: p<0.001 in favour of standard												
<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>-1</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>		Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1	NA	OK	OK	Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>			
Quality	Consistency	Directness	Imprecision										
-1	NA	OK	OK										
Weight (median change)	Insulin: +1.6kg vs Standard: -0.5kg NT												

In deze studie worden patiënten met een gedocumenteerde cardiovasculaire pathologie en type 2-diabetes, gestoorde nuchtere glykemie of gestoorde glucose tolerantie gerandomiseerd tussen het toevoegen van insuline glargine aan bestaande therapie en verderzetten van standard care. Na een mediane opvolging van 6,2 jaar ziet men geen significant verschil in een composiet eindpunt van niet-fataal myocardinfarct, niet-fataal CVA en cardiovasculaire mortaliteit (HR=1.02 met 95% CI: 0.94-1.11).

GRADE: *moderate quality of evidence*

In de groep behandeld met insuline glargine ziet men een significant hogere incidentie hypoglykemie dan in de groep met standaard behandeling (1.00/100pers.j. vs 0.31/100pers.j, $p < 0.001$).

GRADE: *moderate quality of evidence*

In een vooraf bepaalde subgroepanalyse bij de patiënten aanvankelijk zonder diabetes ziet men geen significant verschil in het ontwikkelen van diabetes (OR=0.80 met CI: 0.64-1.00).

GRADE: *low quality of evidence*

9. Ongewenste effecten van antidiabetica

9.1. Ongewenste effecten van metformine

- **Maag-darmproblemen: diarree, anorexie, misselijkheid en braken: zeer vaak (bij >10%)**
- **Verstoorde smaakwaarneming: vaak (bij 1-10%)**
- **Hoofdpijn: vaak (bij 1-10%)**
- **Asthenie: vaak (bij 1-10%)**
- **Huidreacties (erytheem, urticaria): zeer zelden (bij <0,01%)**
- **Melkzuuracidose: zeer zelden, maar in veel gevallen dodelijk**
 - Het risico van melkzuuracidose is onderzocht met behulp van een systematische Cochrane-review.¹ Uit deze systematische review van RCT's en cohortstudies bleek dat metforminegebruikers geen grotere kans op melkzuuracidose hadden dan niet-metforminegebruikers. Bij de review werd een incidentie gevonden van 4,3 gevallen per 100.000 persoonsjaren voor metforminegebruikers en 5,4 gevallen per 100.000 persoonsjaren voor niet-metforminegebruikers (patiënten die andere antidiabetica of een placebo gebruikten). Hierbij moet echter vermeld worden dat onderzoeksomstandigheden afwijken van de omstandigheden in de praktijk, en dat patiënten met risicofactoren voor melkzuuracidose bij veel studies worden geëxcludeerd.
- **Vitamine B12-tekort bij chronisch gebruik**

- **Metformine en kanker**

Er zijn aanwijzingen dat diabetes gepaard gaat met een verhoogde kans op kanker.² In de afgelopen twee jaar zijn er verschillende meta-analyses van RCT's en observationele studies gepubliceerd waarbij het verband tussen metforminegebruik en de (kleinere) kans op kanker bij patiënten met type 2-diabetes werd bestudeerd. Gebruik van metformine lijkt gepaard te gaan met een kleinere kans op kanker algemeen,^{3,4} pancreaskanker³ en leverkanker⁵ dan gebruik van andere bloedglucoseverlagende middelen. Over de kans op darmkanker bestaan tegenstrijdige gegevens.^{6,3} Onduidelijk is of de kleinere kans op kanker is toe te schrijven aan een beschermend effect van metformine, een verhoogd kankerrisico in de vergelijkingsgroep, of een onbekende confounder (GRADE: *very low quality of evidence*). (Zie ook 'Hypoglykemiërende sulfamiden en kanker').

- **Metformine en cardiovasculaire events**

De studies die metformine bestuderen voor harde eindpunten als primair eindpunt, werden geïnccludeerd in deze review. (UKPDS 34). Er zijn reeds verschillende meta-analyses, van uiteenlopende kwaliteit, verricht naar het effect van metformine op de cardiovasculaire uitkomst en mortaliteit bij patiënten met type 2-diabetes. Deze meta-analyses waren gebaseerd op gegevens van de UK Prospective Diabetes Study (UKPDS), en op gegevens uit studies die niet gericht waren op het verzamelen van deze langetermijnuitkomsten, maar waarbij dergelijke events als veiligheidsuitkomsten werden geregistreerd. Deze meta-analyses besluiten ofwel dat gebruik van metformine een significant voordeel opleverde voor cardiovasculaire events of mortaliteit in vergelijking met het gebruik van andere glucoseverlagende middelen en in vergelijking met het

gebruik van placebo (omdat de grote UKPDS studie sterk doorwoog op de resultaten),⁷ ofwel dat er geen significant verschil bestond tussen metformine en het vergelijkingsmiddel (placebo met of zonder comedicatie⁸) (placebo of een werkzaam geneesmiddel, gezamenlijk geanalyseerd⁹). Alle meta-analyses verschilden op vlak van de gehanteerde inclusiecriteria en de gebruikte vergelijkingsmiddelen. Het niveau van bewijskracht van deze meta-analyses is laag tot zeer laag, aangezien de opgenomen studies van wisselende kwaliteit waren, de meeste opgenomen studies niet specifiek gericht waren op het verzamelen van cardiovasculaire uitkomsten, de opgenomen studies klinisch gezien zeer heterogeen waren, en er studies waren opgenomen die slechts een korte looptijd hadden.

¹ Salpeter SR. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 4. Art. No.: CD002967. DOI: 10.1002/14651858.CD002967.pub4.

² Noto H, Tsuijimoto T, Takehiko S et al. Significantly increased risk of cancer in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Pract* 2011;17:616–628

³ DeCensi A. Metformin and Cancer Risk in Diabetic Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Cancer Prev Res* 2010;3:1451-1461. Published OnlineFirst October 12, 2010.

⁴ Soranna D. Cancer Risk Associated with Use of Metformin and Sulfonylurea in Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis *The Oncologist* 2012;17:813–822.

⁵ Zhang Z. Metformin for Liver Cancer Prevention in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, July 2012, 97(7):2347–2353.

⁶ Zhang Z. Reduced Risk of Colorectal Cancer With Metformin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Care* 34:2323–2328, 2011

⁷ Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A, Ausejo Segura M, Roqué i Figuls M, Moher D. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD002966. DOI: 10.1002/14651858.CD002966.pub3

⁸ Boussageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant T, Kellou N, Cucherat M, et al. (2012) Reappraisal of Metformin Efficacy in the Treatment of Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *PLoS Med* 9(4): e1001204. doi:10.1371/journal.pmed.1001204

⁹ Selvin E. Cardiovascular Outcomes in Trials of Oral Diabetes Medications: A Systematic Review. *Arch Intern Med*. 2008 October 27; 168(19): 2070–2080. doi: [10.1001/archinte.168.19.2070](https://doi.org/10.1001/archinte.168.19.2070)

9.2. Ongewenste effecten van hypoglykemiërende sulfamiden

- **Hypoglykemie, in het bijzonder bij gebruik van producten met een lange werkingsduur, met name glibenclamide, en bij ouderen: vaak (bij 1-10%)**
 - **Gewichtstoename**
 - **Maag-darmklachten**
 - **Huid- en slijmvliesreacties, zoals met de antibacteriële sulfamiden, met kruisallergie**
 - **Hyponatriëmie**
 - **Fotosensibilisatie**
 - **Cholestatiche icterus: zelden**
 - **Hematologische afwijkingen (trombocytopenie, leukopenie en agranulocytose): zelden**
 - **In combinatie met alcohol kan het gebruik van een sulfonylureumderivaat een disulfiramachtig effect veroorzaken**
-
- **Hypoglykemiërende sulfamiden en kanker**

In Denemarken is onlangs een landelijk cohortonderzoek verricht naar het verband tussen verschillende bloedglucoseverlagende middelen en het optreden van kanker.¹ Hieruit bleek dat de incidentie van kanker bij mensen uit de populatie die bloedglucoseverlagende middelen gebruikten, hoger was dan bij mensen uit de populatie die geen bloedglucoseverlagende middelen gebruikten. Er vond ook een analyse van de incidentie plaats per type bloedglucoseverlagend middel. Daarbij werd aangetoond dat bij mensen die insuline of een sulfonylureumderivaat gebruikten, sprake was van een significant hogere incidentie van kanker dan bij mensen die deze middelen niet gebruikten. Bij het merendeel van de bloedglucoseverlagende middelen bleek echter gedurende de eerste dertig dagen na aanvang van de glucoseverlagende therapie sprake te zijn van een duidelijke verhoging van het relatieve kankerrisico ($RR \approx 2,0-4,0$). Dit relatieve risico nam vervolgens gedurende het eerste jaar van de behandeling snel af, en was ongeveer een halfjaar tot één jaar na aanvang van de behandeling gedaald tot 1. Door dit verschijnsel lijkt het bestaan van een oorzakelijk verband onwaarschijnlijk.

- **Hypoglykemiërende sulfamiden en cardiovasculaire events**

De studies die hypoglykemiërende sulfamiden bestuderen voor harde eindpunten als primair eindpunt, werden geïnccludeerd in deze review (UKPDS 33).

Er bestaat een meta-analyse die het effect van hypoglykemiërende sulfamiden op de cardiovasculaire events beoordeelt.² Voor deze meta-analyse werden gegevens uit de bovenvermelde studie(s) gebruikt, evenals gegevens uit studies die niet gericht waren op het verzamelen van deze langetermijntuitkomsten, maar waarbij de betreffende events als ongewenste effecten werden geregistreerd. Er werd voor het optreden van cardiovasculaire events of mortaliteit geen significant verschil waargenomen tussen behandeling met hypoglykemiërende sulfamiden en behandeling met het vergelijkingsmiddel (bestaande uit placebo of een werkzaam geneesmiddel, gezamenlijk geanalyseerd).

Het niveau van bewijskracht van deze meta-analyse is laag, doordat de opgenomen studies van wisselende kwaliteit waren, er studies waren opgenomen die niet specifiek gericht waren op het verzamelen van dergelijke uitkomsten, de opgenomen studies klinisch gezien zeer heterogeen waren, en er studies waren opgenomen die slechts een korte looptijd hadden.

¹ Andersson C, Vaag A, Selmer C, et al. Risk of cancer in patients using glucose-lowering agents: a nationwide cohort study of 3.6 million people. *BMJ Open* 2012;2:e000433. doi:10.1136/bmjopen-2011-000433

² Selvin E. Cardiovascular Outcomes in Trials of Oral Diabetes Medications: A Systematic Review. *Arch Intern Med*. 2008 October 27; 168(19): 2070–2080. doi: [10.1001/archinte.168.19.2070](https://doi.org/10.1001/archinte.168.19.2070)

9.3. Ongewenste effecten van meglitiniden

- Hypoglykemie: vaak (bij 1-10%)
- Maag-darmstelselaandoeningen (diaree, misselijkheid): vaak (bij 1-10%)
- Gewichtstoename
- Hart- en vaatziekten: zelden (bij 0,01-0,1%)
- Verhoogde leverwaarden: zeer zelden (bij <0,01%)

9.4. Ongewenste effecten van pioglitazon

- **Gewichtstoename: vaak (bij 1-10%)**
- **Retentie van zout en vocht, wat hartinsufficiëntie zou kunnen uitlokken of verergeren**
 - Bij het PROactive-onderzoek werd onder andere een verhoogde incidentie van hartinsufficiënte waargenomen, zie hoofdstuk 6.1.4.
- **Maag-darmaandoeningen**
- **Vermoeidheid, hoofdpijn, duizeligheid**
- **Verhoogde kans op botbreuken in de extremiteiten: vaak (bij 1-10%)**
 - Niet alleen in observationele studies,¹ maar ook bij RCT's werd een verhoogde kans op botbreuken waargenomen. Bij het PROactive-onderzoek² werd onder mannelijke deelnemers geen verschil in het aantal gevallen van botbreuken waargenomen tussen pioglitazon- en placebogebruikers. Van de vrouwelijke pioglitazongebruikers kreeg echter 5,1% te maken met botbreuken, ten opzichte van 2,5% van de vrouwelijke placebogebruikers ($p=0,006$). Bij een andere RCT, de PERISCOPE-studie,³ werd het gebruik van pioglitazon vergeleken met het gebruik van glimepiride, en bij deze studie werd tussen deze twee middelen een significant verschil in de kans op botbreuken waargenomen: 3% bij gebruik van pioglitazon, ten opzichte van 0% bij gebruik van glimepiride ($p=0,004$)
- **Infectie van de bovenste luchtwegen: vaak (bij 1-10%)**
- **Hypoglykemie: zelden**
- **Leverinsufficiëntie: zelden**
- **Anemie**
- **Macula-oedeem**
- **Vermoeden van een verhoogde kans op blaaskanker**
 - In een meta-analyses van vier RCT's en vijf observationele studies⁴ werd gekeken naar de kans op blaaskanker. De meta-analyse van de vier RCT's (waarbij pioglitazon of rosiglitazon werd gebruikt) duidde niet op een significant verhoogde kans op blaaskanker bij gebruik van een thiazolidinedione (TZD) (GRADE: *low quality of evidence*). De meta-analyse van de vijf cohortstudies liet zien dat TZD-gebruikers een grotere kans op blaaskanker hadden dan niet-TZD-gebruikers (gepooled gecorrigeerd $RR=1,15$ (95%-BI; 1,04-1,26)) (GRADE: *very low quality of evidence*). De meta-analyse van de drie cohortstudies waarbij pioglitazon werd gebruikt, vond een verhoogde kans op blaaskanker bij gebruik van pioglitazon (gepooled $RR=1,22$ (95%-BI; 1,07-1,39)) (GRADE: *low quality of evidence*).
- **Bij gebruik in combinatie met metformine: anemie, hoofdpijn, gewrichtspijn, hematurie, erectiele disfunctie**
- **Pioglitazon en cardiovasculaire events**

De studies die pioglitazon bestuderen voor harde eindpunten als primair eindpunt, werden geïnccludeerd in deze review (PROactive).

Een meta-analyse evalueerde het effect van pioglitazon op cardiovasculaire uitkomsten, waarbij gegevens uit de bovenvermelde studie werden gebruikt, evenals gegevens uit studies die niet gericht waren op het verzamelen van deze langetermijnuitkomsten, maar waarbij de betreffende events als

ongewenste effecten werden geregistreerd.⁵ Er werden ten aanzien van het optreden van cardiovasculaire morbiditeit geen significant verschil waargenomen tussen behandeling met pioglitazon en behandeling met het vergelijkingsmiddel (placebo of een werkzaam geneesmiddel, gezamenlijk geanalyseerd). Het niveau van bewijskracht is laag, doordat de opgenomen studies van wisselende kwaliteit waren, er studies waren opgenomen die niet specifiek gericht waren op het verzamelen van dergelijke uitkomsten, de opgenomen studies klinisch gezien zeer heterogeen waren, en er studies waren opgenomen die slechts een korte looptijd hadden.

-
1. Betteridge DJ. Thiazolidinediones and fracture risk in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2011 Jul;28(7):759-71. doi: 10.1111/j.1464-5491.2010.03187.x.
 2. Dormandy J, Bhattacharya M, van Troostenburg de Bruyn AR. PROactive investigators. Safety and tolerability of pioglitazone in high-risk patients with type 2 diabetes: an overview of data from PROactive. *Drug Saf* 2009; 32: 187–202.
 3. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, Nesto R, Kupfer S, Perez A et al.; PERISCOPE Investigators. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. The PERISCOPE randomised controlled trial. *J Am Med Assoc* 2008; 299: 1561–1573.
 4. Isabelle N. Use of thiazolidinediones and the risk of bladder cancer among people with type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ* 2012. DOI:10.1503/cmaj.112102
 5. Selvin E. Cardiovascular Outcomes in Trials of Oral Diabetes Medications: A Systematic Review. *Arch Intern Med.* 2008 October 27; 168(19): 2070–2080. doi: 10.1001/archinte.168.19.2070

9.5. Ongewenste effecten van dipeptidylpeptidase-4-inhibitoren

- **Gastro-intestinale stoornissen**
- **Infecties (van de bovenste luchtwegen, urinewegen of het maag-darmstelsel): vaak (bij 1-10%)**
 - Bij een meta-analyse van 67 RCT's ter beoordeling van de veiligheid van DPP-4-inhibitoren¹ werd onder andere gekeken naar de kans op infecties. Voor infecties van de bovenste luchtwegen of de urinewegen werd geen significant verschil waargenomen tussen DPP-4-inhibitoren en placebo. Wel bleek er tussen sitagliptine en placebo een significant verschil te bestaan ten aanzien van de kans op rinofaryngitis (RR=1,35; 1,03-1,77) (GRADE: *very low quality of evidence*).
- **Hoofdpijn**
- **Braken**
- **Hypoglykemie bij gebruik in combinatie met hypoglykemiërende sulfamiden: zeer vaak (bij >10%)**
 - Dit bleek ook uit de meta-analyse van 67 RCT's ter beoordeling van de veiligheid van DPP-4-inhibitoren.¹ Bij tien studies (n=4765) waarbij het gebruik van een DPP-4-inhibitor vergeleken werd met het gebruik van placebo, werd vastgesteld dat gebruik van DPP-4-inhibitoren gepaard ging met een verhoogde kans op hypoglykemie ten opzichte van placebo bij gebruik in combinatie met insuline of een hypoglykemiërend sulfamide (RR 1,36 (95%-BI; 1,17-1,58)). Bij analyse per gliptinetype bleken linagliptine en sitagliptine gepaard te gaan met een verhoogde kans op hypoglykemie (GRADE: *low quality of evidence*).
- **Allergische reacties, die ernstig kunnen zijn, waaronder het stevens-johnsonsyndroom**
- **Verhoogde kans op pancreatitis**
- **Sitagliptine: vermoeden van een verhoogde kans op pancreas- en schildklierkanker**
 - Dit werd ook onderzocht bij een onlangs uitgevoerde meta-analyse. In deze meta-analyse van 53 studies (n=33.881) waarbij DPP-4-inhibitoren vergeleken werden met placebo of een werkzaam geneesmiddel (als monotherapie of in combinatie met een ander oraal antidiabeticum),² werd gekeken naar de kans op kanker, pancreatitis en belangrijke cardiovasculaire events. Op vlak van incidentie van kanker in het algemeen en pancreaskanker werden geen significante verschillen gevonden. Ook ten aanzien van de kans op pancreatitis werd geen significant verschil waargenomen tussen de groep die een DPP-4-inhibitor kreeg en de groepen die een ander werkzaam middel of placebo kregen (GRADE: *very low quality of evidence*).
- **Sitagliptine: aanwijzingen voor een verhoogde kans op depressie en myalgie. Er is een dosisafhankelijke verhoging van de creatininespiegel in het serum waargenomen, maar de betekenis daarvan is nog onduidelijk**
- **Vildagliptine: leveraandoeningen, waaronder hepatitis: zelden**
- **Vildagliptine: aanwijzingen voor een verhoogde kans op atrioventriculaire geleidingsstoornissen en oedeem**
- **Vildagliptine: afwijkende nierfunctie**
- **Saxagliptine: licht tot matig oedeem bij gebruik in combinatie met een glitazon, verhoogde kans op botbreuken**

- **DPP-4-inhibitoren en cardiovasculaire events**

Er zijn tot op heden nog geen studies gepubliceerd waarbij een harde langetermijnuitskomstmaat is gebruikt als primair eindpunt voor het beoordelen van DPP-4-inhibitoren. De enige beschikbare gegevens over cardiovasculaire events en mortaliteit zijn afkomstig uit studies waarbij deze uitkomsten als ongewenst effect werden vastgelegd. De laatste tijd hebben verschillende meta-analyses aan de hand van deze beschikbare gegevens cardiovasculaire uitkomsten beoordeeld. De resultaten van deze analyses spreken elkaar tegen.

Het niveau van bewijskracht van deze meta-analyses is laag, doordat de opgenomen studies van wisselende kwaliteit waren, er dus studies waren opgenomen die niet specifiek gericht waren op het verzamelen van de betreffende uitkomsten, de opgenomen studies klinisch zeer heterogeen waren, en er studies waren opgenomen die slechts een korte looptijd hadden.

- Bij een meta-analyse van achttien RCT's (n=8544) waarbij het gebruik van een DPP-4-inhibitor als monotherapie vergeleken werd met het gebruik van andere antidiabetica of een placebo,³ bleek dat de kans op cardiovasculaire events bij gebruik van DPP-4-inhibitoren lager was dan bij het gebruik van een placebo of andere antidiabetica (RR=0,48 (95%-BI; 0,31-0,75)). Dertien van de achttien geïncludeerde studies hadden een looptijd van ≤54 weken.
- Bij een meta-analyse van 67 RCT's¹ werd de veiligheid van DPP-4-inhibitoren beoordeeld. Gebruik van DPP-4-inhibitoren toonde een trend voor een verhoogde kans op hartaandoeningen ten opzichte van placebo (RR=1,37; 1,00-1,89). Er werd niet beschreven wat precies verstaan werd onder 'hartaandoeningen'. Tussen DPP-4-inhibitoren en placebo werd geen significant verschil waargenomen ten aanzien van de kans op bloedvataandoeningen. Wel bleek gebruik van linagliptine gepaard te gaan met een significant grotere kans op bloedvataandoeningen dan het gebruik van placebo (RR=1,74; 1,05-2,86). Er werd niet beschreven wat precies bedoeld werd met 'bloedvataandoeningen'. Voor mortaliteit werd geen significant verschil waargenomen tussen de groepen. Als inclusiecriteria voor de gebruikte studies werd een looptijd van ≥18 weken gehanteerd.
- Bij een meta-analyse van 53 studies (n=33.881) waarbij DPP-4-inhibitoren vergeleken werden met placebo of een ander werkzaam geneesmiddel (in de vorm van monotherapie of in combinatie met een ander antidiabeticum),² werd de kans op kanker, pancreatitis en belangrijke cardiovasculaire events geëvalueerd. Voor algemene mortaliteit en cardiovasculaire mortaliteit werd geen significant verschil waargenomen tussen de groepen. Het gebruik van DPP-4-inhibitoren ging gepaard met een kleinere kans op cardiovasculaire events wanneer vergeleken werd met een actief product of placebo (OR=0,689 (95%-BI; 0,528-0,899), en wanneer vergeleken werd met placebo alleen (OR=0,705 (95%-BI; 0,500-0,993)). Het niveau van bewijskracht van deze meta-analyse is zeer laag, aangezien de opgenomen studies van wisselende kwaliteit waren, de opgenomen studies de betreffende uitkomsten als ongewenst effect registreerden en niet als primaire uitkomst, en de opgenomen studies klinisch gezien zeer heterogeen waren. Bij 41 van de 53 gebruikte studies was de looptijd <52 weken.

¹ Goosen K. Longer term safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2012. doi:10.1111/j.1463-1326.2012.01610.x

² Monami M. Safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors:a meta-analysis of randomized clinical trials. *Curr med res opin.* 2011. Vol. 27, No. S3, 57–64

³ Patil H. Meta-Analysis of Effect of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors on Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol* 2012. epub ahead of print
<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.04.061>

9.6. Ongewenste effecten van analogen van het GLP-1

- **Gastro-intestinale stoornissen (misselijkheid, braken en diarree): zeer vaak (bij >10%)**
- **Lokale reacties ter hoogte van de injectieplaats: vaak (bij 1-10%)**
- **Bij gebruik in combinatie met een hypoglykemiërend sulfamide: een grotere kans op hypoglykemie dan bij gebruik van alleen een hypoglykemiërend sulfamide**
- **Angio-oedeem, anafylaxie: zeer zelden**
- **Nierinsufficiëntie: zeer zelden**
- **Exenatide: bij klinische studies bleek dat tot 6% van de patiënten grote hoeveelheden antistoffen tegen exenatide aanmaakte, in de helft van deze gevallen resulteerde dit in een afname van het hypoglykemische effect. De betekenis van deze bevinding op de lange termijn is nog onduidelijk**
- **Exenatide: asthenie, duizeligheid, nervositeit, hoofdpijn: vaak (bij 1-10%)**
- **Exenatide en liraglutide: een vermoeden van een verhoogde kans op pancreatitis en pancreas- en schildklierkanker**
- **Liraglutide: verstoorde schildklierfunctie: zelden**

- **GLP-1-analogen en cardiovasculaire events**

Er zijn tot op heden nog geen studies gepubliceerd waarbij een harde eindpunt is gebruikt als primair eindpunt voor het beoordelen van GLP-1-analogen. De enige beschikbare gegevens over cardiovasculaire events en mortaliteit zijn afkomstig uit studies waarbij deze uitkomsten als ongewenste effecten werden geregistreerd.

In een meta-analyse van 20 studies (n=10.485) met een looptijd van ≥ 12 weken waarbij GLP-1-analogen vergeleken werden met placebo of een actief geneesmiddel (in de vorm van monotherapie of als add-onbehandeling),¹ werd gekeken naar het risico op majeure cardiovasculaire events. Er bestond tussen de GLP-1-analogen en andere antidiabetica geen significant verschil in de kans op belangrijke cardiovasculaire events. In vergelijking met het gebruik van placebo resulteerde gebruik van GLP-1-analogen in een kleinere kans op belangrijke cardiovasculaire events (OR=0,459 (95%-BI; 0,255-0,826)). Het niveau van bewijskracht van deze meta-analyse is zeer laag, aangezien studies van lage kwaliteit niet werden geëxcludeerd, de opgenomen studies niet specifiek gericht waren op het verzamelen van de gebruikte uitkomsten, en de opgenomen studies klinisch gezien zeer heterogeen waren. Bovendien was de looptijd van de studies kort: slechts één van de opgenomen studies duurde 52 weken.

¹ Monami M. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Cardiovascular Events: A Meta-Analysis of Clinical Trials. *Experimental diabetes research*. Volume 2011, Article ID 215764, 10 pages
doi:10.1155/2011/215764

9.7. Ongewenste effecten van α -glucosidase-inhibitoren

- Gastro-intestinale klachten (diarree, flatulentie, meteorisme, buikpijn): zeer vaak (bij >10%)
- Oedeem: zelden (bij 0,01-0,1%)
- Icterus: zelden (0,01-0,1%)
- Leverafwijkingen: zelden (bij 0,01-0,1%)

9.8. Ongewenste effecten van insuline (langwerkende preparaten)

- Hypoglykemie: zeer vaak (bij >10%)
- Gewichtstoename
- Oedeem
- Acute perifere neuropathie: zelden (bij 0,1-0,01%)
- Lipodystrofie op de injectieplaats, vooral bij slechte injectietechniek; dit kan resulteren in een verminderde resorptie van de geïnjecteerde insuline
- Vorming van vrij circulerende antistoffen, die een deel van de toegediende insuline neutraliseren
- Allergische huidreacties (huiduitslag, pruritus) van het vertraagde type bij het begin van de behandeling die meestal verdwijnen bij verdere behandeling.
- Hypokaliëmie kan optreden wanneer ketoacidose of een hyperosmolair coma met insuline wordt gecorrigeerd

Bronnen:

BCFI (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie)

EMA (European Medicines Agency)

Micromedex (via Cebam-link)

Farmacotherapeutisch kompas

Meyler's Side Effect of Drugs

Aanvullende referenties per geneesmiddelenklasse

Referenties

Arechavaleta R, Seck T, Chen Y, et al. Efficacy and safety of treatment with sitagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:160-168.

Aschner P, Chan J, Owens D, et al. Insulin glargine versus sitagliptin in insulin-naive patients with type 2 diabetes mellitus uncontrolled on metformin (EASIE): a multicentre, randomised open-label trial. *Lancet* 2012;379:2262-69.

Aschner P, Kipnes M, Lunceford J, et al. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:2632-7.

Bennett WL, Wilson LM, Bolen S et al. Oral diabetes medications for adults with type 2 diabetes: an update. Comparative Effectiveness Review Number 27. (Prepared by Johns Hopkins University Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0018.) AHRQ Publication No. 11-EHC038-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. March 2011. Available at: www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.

Bolli G, Dotta F, Colin L, et al. Comparison of vildagliptin and pioglitazone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:589-595.

Bolli G, Dotta F, Rochotte E, et al. Efficacy and tolerability of vildagliptin vs. pioglitazone when added to metformin: a 24-week, randomized, double-blind study. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:82-90.

Bosi E, Camisasca R, Collober C, et al. Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes Care* 2007;30:890-895.

Charbonnel B, Karasik A, Liu J, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes Care* 2006;29:2638-2643.

Charbonnel B, Schernthaner G, Brunetti P, et al. Long-term efficacy and tolerability of add-on pioglitazone therapy to failing monotherapy compared with addition of gliclazide or metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2005;48:1093-1104.

DeFronzo R, Hissa M, Garber A, et al. The efficacy and safety of saxagliptin when added to metformin therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes with metformin alone. *Diabetes Care* 2009;32:1649-55.

DeFronzo R, Ratner R, Han J, et al. Effects of exenatide (Exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1092-1100.

DeFronzo R, Tripathy D, Schwenke D, et al. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2011;364:1104-15.

Dejager S, Razac S, Foley JE, et al. Vildagliptin in drug-naive patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized, placebo-controlled, multiple-dose study. *Horm Metab Res* 2007;39:218-23.

Del Prato S, Barnett A, Huisman H, et al. Effect of linagliptin monotherapy on glycaemic control and markers of β -cell function in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:258-267.

Diabetes Prevention Program Research Group. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* 2009;374:1677-86.

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.

Dormandy J, Charbonnel B, Eckland D, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279-89.

Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39.

Eliaschewitz F, Calvo C, Valbuena H, et al. Therapy in type 2 diabetes: insulin glargine vs. NPH insulin both in combination with glimepiride. *Arch Med Res* 2006;37:495-501.

Ferrannini E, Fonseca V, Zinman B, et al. Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin vs. glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:157-166.

Filozof C, Gautier J-F. A comparison of efficacy and safety of vildagliptin and gliclazide in combination with metformin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone: a 52-week, randomized study. *Diabet Med* 2010;27:318-26.

Filozof C, Schwartz S, Foley J. Effect of vildagliptin as add-on therapy to a low-dose metformin. *World J Diabetes* 2010;1:19-26.

Fritsche A, Schweitzer M, Haring H. Glimepiride combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2003;138:952-9.

Gallwitz B, Guzman J, Dotta F, et al. Exenatide twice daily versus glimepiride for prevention of glycaemic deterioration in patients with type 2 diabetes with metformin failure (EUREXA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2012;379:2270-78.

Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T, et al. 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2012;380:475-483.

Göke B, Gallwitz B, Eriksson J, et al. Saxagliptin is non-inferior to glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: a 52-week randomised controlled trial. *Int J Clin Pract* 2010;64:1619-1631.

Goldstein B, Feinglos M, Luncford J, et al. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1979-87.

Goodman M, Thurston H, Penman J. Efficacy and tolerability of vildagliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy. *Horm Metab Res* 2009;41:368-373.

Haak T, Meinicke T, Jones R, et al. Initial combination of linagliptin and metformin improves glycaemic control in type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:565-574.

Hanefeld M, Herman G, Wu M, et al. Once-daily sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, for the treatment of patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2007;23:1329-39.

Heine R, Van Gaal L, Mihm M, et al. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2005;143:559-569.

Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, et al. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus (Review). *The Cochrane Library* 2012, Issue 2.

HOE 901 Study Investigators Group. Safety and efficacy of insulin glargine (HOE 901) versus NPH insulin in combination with oral treatment in type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2003;20:545-51.

Jovanovic L, Dailey G, Huang W-C, et al. Repaglinide in type 2 diabetes: a 24-week, fixed-dose efficacy and safety study. *J Clin Pharmacol* 2000;40:49-57.

Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;344:e1369.

Kelly T, Bazzano L, Fonseca V, et al. Systematic review: glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2009;151:394-403.

Kendall D, Riddle M, Rosenstock J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care* 2005;28:1083-1091.

Mari A, Scherbaum W, Nilsson P, et al. Characterization of the influence of vildagliptin on model-assessed β -cell function in patients with type 2 diabetes and mild hyperglycemia. *J Endocrinol Metab* 2008;93:103-9.

Massi Benedetti M, Humburg E, Dressler A, et al. A one-year, randomised, multicentre trial comparing insulin glargine with NPH insulin in combination with oral agents in patients with type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 2003;35:18996.

Matthews D, Charbonnel B, Hanefeld M, et al. Long-term therapy with addition of pioglitazone to metformin compared with the addition of gliclazide to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, comparative study. *Diabetes Metab Res Rev* 2005;21:167-174.

Matthews D, Dejager S, Ahren B, et al. Vildagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk compared with glimepiride, with no weight gain: results from a 2-year study. *Diabetes Obes Metab* 2010;12:780-789.

Matthews D, Pfeiffer C. Comparative clinical trial of a new long-acting insulin (HOE 901) vs. protamine insulin demonstrates less nocturnal hypoglycaemia. *Diabetes* 1998;47:A101.

McIntosh B, Cameron C, Singh SR, Yu C, Ahuja T, Welton NJ, Dahl M. Second-line therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a systematic review and mixed-treatment comparison meta-analysis. *Open Med* 2011;5(1):e35-e48.

Mimori N, Terao S, Holmes D. Vildagliptin improves glucose control as evidenced by HbA1c after 12 weeks in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2006;55:A125.

Nauck M, Frid A, Hermansen K, et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. *Diabetes Care* 2009;32:84-90.

Nauck M, Meininger G, Sheng D, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:194-205.

Nonaka K, Kakikawa T, Sato A, et al. Twelve-week efficacy and tolerability of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor, in Japanese patients with T2DM. *Diabetes* 2006;55:A129.

Pan C, Sinnassamy P, Chung K, et al. Insulin glargine versus NPH insulin therapy in Asian type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;76:111-18.

Pan C, Xing X, Han P, et al. Efficacy and tolerability of vildagliptin as add-on therapy to metformin in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:737-744.

Pan C, Yang W, Tou C, et al. Efficacy and safety of saxagliptin in drug-naïve Asian patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Diabetes Metab Res Rev* 2012;28:268-275..

Pfützner A, Schöndorf T, Tschöpe D, et al. PIOfix-study: effects of pioglitazone/metformin fixed combination in comparison with a combination of metformin with glimepiride on diabetic dyslipidemia. *Diabetes Technol Ther* 2011;13:637-43.

Phung. O. Effect of Noninsulin Antidiabetic Drugs Added to Metformin Therapy on Glycemic Control, Weight Gain, and Hypoglycemia in Type 2 Diabetes. *JAMA*, 2010. Vol 303, No. 14

Pi-Sunyer F, Schweizer A, Mills D, et al. Efficacy and tolerability of vildagliptin monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;76:132-8.

Pratley R, Jauffret-Kamel S, Galbreath E, et al. Twelve-week monotherapy with the DPP-4 inhibitor vildagliptin improves glycemic control in subjects with type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 2006;38:423-8.

Pratley R, Nauck M, Bailey T, et al. Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial. *Lancet* 2010;375:1447-1456.

Pratley R, Nauck M, Bailey T, et al. One year of liraglutide treatment offers sustained and more effective glycaemic control and weight reduction compared with sitagliptin, both in combination with metformin, in patients with type 2 diabetes: a randomised, parallel-group, open-label trial. *Int J Clin Pract* 2011;65:397-407.

Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, et al. Pioglitazone does not enhance the effectiveness of lifestyle modification in preventing conversion of impaired glucose tolerance to diabetes in Asian Indians: results of the Indian Diabetes Prevention Programme-2 (IDPP-2). *Diabetologia* 2009;52:1019-1026.

Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, et al. The indian diabetes prevention programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia* 2006;49:289-297.

Raz I, Hanefeld M, Xu L, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2006;49:2564-71.

Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, et al. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus (Review). *The Cochrane Library* 2009, Issue 3.

Riddle M, Rosenstock J, Gerich J. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003;26:3080-6.

Ristic S, Byiers S, Foley J, et al. Improved glycaemic control with dipeptidyl peptidase-4 inhibition in patients with type 2 diabetes: vildagliptin (LAF237) dose response. *Diabetes Obes Metab* 2005;7:692-8.

Rosenstock J, Aguilar-Salinas C, Klein E, et al. Effect of saxagliptin monotherapy in treatment-naïve patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2009;25:2401-2411.

Rosenstock J, Schwartz S, Clark M, et al. Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28-week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin. *Diabetes Care* 2001;24:631-6.

Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, et al. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2009;52:2046-2055.

Ryysy L, Yki-Järvinen H, Hanninen J, et al. Simplifying treat to target: the LANMET study. *Diabetologia* 2004;47:A271-2.

SCHARR Public Health Collaborating Centre. Preventing the progression of pre-diabetes to type 2 diabetes in adults. Systematic review and meta-analysis of lifestyle, pharmacological and surgical interventions. 2012. Commissioned by NICE Centre for Public Health Excellence. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12163/57043/57043.pdf>

Scott R, Wu M, Sanchez M, et al. Efficacy and tolerability of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy over 12 weeks in patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract* 2007;61:171-80.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of diabetes. National clinical guideline 116. March 2010. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf>

Seck T, Nauck M, Sheng D, et al. Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: A 2-year study. *Int J Clin Pract* 2010;64:562-576.

Taskinen M-R, Rosenstock J, Tamminen I, et al. Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:65-74.

The ACCORD Study Group. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2011;364:818-28.

The Action to Control Cardiovascular Risk In Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.

The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.

The Origin Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012.

Turnbull F, Abraira C, Anderson R, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:2288-2298.

Turner R, Murchison L, Wright A, et al. United Kingdom prospective diabetes study 24: A 6-year, randomized, controlled trial comparing sulfonylurea, insulin, and metformin therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes that could not be controlled with diet therapy. *Ann Intern Med* 1998;128:165-175.

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

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

Wang X, Lu J, Pan C, et al. Evaluation of the superiority of insulin glargine as basal insulin replacement by continuous glucose monitoring system. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;76:30-6.

Waugh N, Cummins E, Royle P, et al. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assess* 2010;14 No. 36.
www.hta.ac.uk/project/1743.asp

Yang W, Pan C, Tou C, et al. Efficacy and safety of saxagliptin added to metformin in Asian people with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 94: 217-24.

Yki-Järvinen H, Dressler A, Ziemer M. Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. HOE 901/3002 Study Group. *Diabetes Care* 2000;23:1130-6.

Yki-Järvinen H, Kauppinen-Makelin R, Tiikkainen M, et al. Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: the LANMET study. *Diabetologia* 2006;49:442-51.

Appendix 1: conversietabel HbA1c % naar mmol/mol

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

Bron: www.bcfi.be