

# TOTSTANDKOMING EN METHODEN

NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 (Mo1)

*Utrecht, september 2018*



nederlands huisartsen  
genootschap

# Inhoudsopgave

<b>1 Samenstelling werkgroep</b>	<b>4</b>
<b>2 Inleiding</b>	<b>5</b>
2.1 Doel van de standaard	5
2.2 Afbakening van het onderwerp	5
2.3 Werkwijze	5
2.4 Gebruikers van de richtlijn	5
2.5 Betrokkenheid beroepsorganisaties	5
2.6 Betrokkenheid patiëntenvertegenwoordigers	5
2.7 Presentatie	5
2.8 Implementatie	5
2.9 Juridische status van richtlijnen	6
2.10 Delegeren van taken	6
2.11 Belangenverstrengeling	6
2.12 Financiering	6
<b>3 Methoden algemeen</b>	<b>7</b>
3.1 Ontwikkelproces	7
3.1.1 Knelpuntenanalyse	7
3.1.2 Opstellen van uitgangsvragen	7
3.1.3 Zoekstrategie en selectie van literatuur	8
3.1.4 Beoordeling en gradering van het wetenschappelijke bewijs	8
3.1.5 Doelmatigheid	9
3.1.6 Synthese van bewijs en opstellen van aanbevelingen	9
3.2 Commentaar- en autorisatiefase	9
3.3 Procedure voor herziening	9
<b>4 Methoden en resultaten per noot (paragraaf Bloedglucoseverlagende middelen)</b>	<b>10</b>
4.1 Noot 65: Kortwerkende versus langwerkende metformine	10
4.2 Noot 67: Sulfonylureumderivaten onderling vergeleken	13
4.3 Noot 69: Cardiovasculaire effectiviteit van DPP-4-remmers, GLP-1-receptoragonisten, SGLT-2-remmers en thiazolidinedionen	16
4.4 Noot 70: Plaatsbepaling (cardiovasculaire) veiligheidsonderzoeken met DPP-4-remmers, GLP-1-receptoragonisten en SGLT-2-remmers	19
4.5 Noot 71: Veiligheid van DPP-4-remmers	21
4.6 Noot 72: DPP-4-remmers, plaatsbepaling stap 2 van de behandeling	31
4.7 Noot 73: DPP-4-remmers: plaatsbepaling stap 3 van de behandeling	33
4.8 Noot 74: DPP-4-remmers: plaatsbepaling stap 4 van de behandeling	35
4.9 Noot 75: Veiligheid van GLP-1-receptoragonisten	37
4.10 Noot 76: GLP-1-receptoragonisten: plaatsbepaling stap 2 van de behandeling	48
4.11 Noot 77: GLP-1-receptoragonisten: plaatsbepaling stap 3 van de behandeling	51
4.12 Noot 78: GLP-1-receptoragonisten: plaatsbepaling stap 4 van de behandeling	53

4.13	Noot 79: Veiligheid van SGLT-2-remmers	56
4.14	Noot 80: SGLT-2-remmers: plaatsbepaling stap 2 van de behandeling	62
4.15	Noot 81: SGLT-2-remmers: plaatsbepaling stap 3 van de behandeling	65
4.16	Noot 82: SGLT-2-remmers: plaatsbepaling stap 4 van de behandeling	67
4.17	Noot 83: Veiligheid van pioglitazon	69
4.18	Noot 84: Pioglitazon, plaatsbepaling stap 2 van de behandeling	77
4.19	Noot 85: Pioglitazon: plaatsbepaling stap 3 van de behandeling	80
4.20	Noot 86: Acarbose: plaatsbepaling stap 2 van de behandeling	83
4.21	Noot 87: Repaglinide: plaatsbepaling stap 2 van de behandeling	84
4.22	Noot 89: Veiligheid van insuline	85
4.23	Noot 91: Continueren sulfonylureumderivaat bij start met eenmaal daags (middel)langwerkende insuline	91
4.24	Noot 92: NPH-insuline versus langwerkende insulineanalogen	93
4.25	Noot 93: Insuline en borstkanker	97
4.26	Noot 94: Veiligheid van insuline degludec	98
4.27	Noot 95: Insuline degludec versus andere langwerkende insulineanalogen: plaatsbepaling stap 3 van de behandeling	101
4.28	Noot 96: Insuline glargine 300 E/ml versus insuline glargine 100 E/ml	104
<b>Referenties</b>		<b>107</b>
<b>BIJLAGEN</b>		<b>124</b>
	Bijlage 1 Uitgangsvragen	124
	Bijlage 2 Zoekstrategieën	126
	Bijlage 3 GRADE-evidenceprofielen	130
	Bijlage 4 Evidencetabellen	157

# 1 Samenstelling werkgroep

<b>Wergroeplid</b>	<b>Affiliatie/instelling</b>
Eglantine Barents	Patiëntvertegenwoordiger, senior beleidsadviseur DVN, lid NIV-werkgroep DM2 in de tweede lijn
Prof. dr. Henk Bilo	Internist, Isala Klinieken; hoogleraar Interne geneeskunde, UMCG (namens NIV)
Dr. Atie van den Brink-Muinen	Patiëntvertegenwoordiger, vrijwilliger DVN
Marloes Dankers	Apotheker, adviseur bij Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik (IVM)
Dr. Bertien Hart	Kaderhuisarts diabetes, voorzitter DiHAG
Dr. Bas Houweling	Kaderhuisarts diabetes, voorzitter Langerhans Onderzoeksinstituut
Dr. Richard IJzerman	Internist en onderzoeker, VUmc (namens NIV)
Dr. Paul Janssen	Kaderhuisarts diabetes, lid NIV-werkgroep DM2 in de tweede lijn
Dr. Anneloes Kerssen	Kaderhuisarts diabetes
Jan Palmen	Kaderhuisarts diabetes
Ariane Verburg-Oorthuizen	Wetenschappelijk medewerker NHG, huisarts
Dr. Maureen van den Donk	Wetenschappelijk medewerker NHG, epidemioloog
Dr. Margriet Bouma	Senior wetenschappelijk medewerker NHG, huisarts n.p.
Dr. Tjerk Wiersma	Senior wetenschappelijk medewerker NHG, huisarts

Marloes Dankers, apotheker en werkzaam bij het Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik (IVM), heeft bijgedragen aan de noten over SGLT-2-remmers.

Dr. Hans van Hateren, huisarts, en dr. Nanno Kleefstra, basisarts, universitair hoofddocent RUG, hebben vanuit Langerhans Onderzoeksinstituut bijgedragen aan de noten over insuline.

De werkgroep werd ondersteund door de volgende medewerkers van het NHG:

- Lian Hielkema, medisch informatiespecialist
- Monique Verduijn, senior wetenschappelijk medewerker Farmacotherapie
- Prof. dr. Jako Burgers, hoofd afdeling Richtlijnontwikkeling en Wetenschap (tot 1 januari 2018)
- Marjolijn Hugenholtz, huisarts, medewerker afdeling Implementatie
- Léonie Langerak, secretaresse

## 2 Inleiding

### 2.1 Doel van de standaard

De NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 geeft richtlijnen voor de diagnostiek, behandeling en begeleiding van patiënten met deze ziekte binnen de huisartsenpraktijk. Het doel is complicaties, zoals hart- en vaatziekten, nefro-, retino- en neuropathie, die in belangrijke mate de kwaliteit van leven van de patiënt bepalen, te voorkomen of te vertragen en eventuele klachten te verminderen.

### 2.2 Afbakening van het onderwerp

De NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 geeft richtlijnen voor de diagnostiek, behandeling en begeleiding van patiënten met deze ziekte binnen de huisartsenpraktijk. In de huidige herziening is alleen het onderdeel Bloedglucoseverlagende middelen inhoudelijk herzien; dit betreft zowel de hoofdtekst als een deel van het notenapparaat. Daarnaast is de hoofdtekst van de standaard redactioneel aangepast.

### 2.3 Werkwijze

De herziening van de standaard is gestart in juni 2016; in tien werkgroepvergaderingen heeft de werkgroep een conceptstandaard opgesteld. Daarbij werd het bewijs systematisch samengevat door de NHG-medewerkers Arianne Verburg en Maureen van den Donk, medewerkers van Langerhans Onderzoeksinstituut Hans van Hateren, Bas Houweling en Nanno Kleefstra en IVM-medewerker Marloes Dankers. Arianne Verburg begeleidde de werkgroep en schreef de conceptteksten. Maureen van den Donk verzorgde de methodologische ondersteuning. Tjerk Wiersma was betrokken als senior wetenschappelijk medewerker. De werkgroepvergaderingen werden voorgezeten door Margriet Bouma.

### 2.4 Gebruikers van de richtlijn

De richtlijn is primair ontwikkeld voor huisartsen die bij de diagnostiek, behandeling en begeleiding van patiënten met diabetes mellitus type 2 betrokken zijn. De diabeteszorg in de huisartsenpraktijk wordt behalve door de huisarts, die eindverantwoordelijk is, in belangrijke mate geleverd door de praktijkondersteuner (poh).

### 2.5 Betrokkenheid beroepsorganisaties

In de periode dat de NHG-Standaard werd herzien, werd ook de Richtlijn Diabetes mellitus type 2 van de Nederlandse Internisten Vereniging (NIV) opgesteld. Enkele werkgroepleden zaten in beide richtlijncommissies. Daarnaast is er geregeld overleg geweest tussen het NHG en de NIV om ervoor te zorgen dat het beleid in beide richtlijnen op elkaar aansluit.

### 2.6 Betrokkenheid patiëntenvertegenwoordigers

Om de waarden en voorkeuren van patiënten te vertegenwoordigen en knelpunten rondom de zorg van diabetespatiënten te signaleren zijn twee patiëntvertegenwoordigers van de Diabetes Vereniging Nederland (DVN) lid van de werkgroep.

### 2.7 Presentatie

Deze versie van de richtlijn betreft naast een inhoudelijke herziening van de tekst van de standaard (onderdeel Bloedglucoseverlagende middelen) ook een nieuwe vorm van presentatie met als doel om transparant en expliciet te zijn over de wijze waarop de aanbevelingen tot stand zijn gekomen. In deze standaard is uitgegaan van uitgangsvragen die de werkgroep aan het begin van het traject heeft vastgesteld. De uitkomsten van het literatuuronderzoek en de vertaling daarvan naar aanbevelingen voor de praktijk zijn zichtbaar gemaakt door een modulaire presentatie. Bijkomend voordeel hiervan is dat toekomstige partiële herzieningen worden vereenvoudigd.

### 2.8 Implementatie

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is geprobeerd rekening te houden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is expliciet gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren.

## 2.9 Juridische status van richtlijnen

Richtlijnen bevatten geen wettelijke voorschriften, maar aanbevelingen die zo veel mogelijk op bewijs gebaseerd zijn. Zorgverleners kunnen aan de aanbevelingen voldoen in het streven om kwalitatief goede of 'optimale' zorg te verlenen. Aangezien deze aanbevelingen gebaseerd zijn op 'algemeen bewijs voor optimale zorg' en de inzichten van de werkgroep hierover, kunnen zorgverleners op basis van hun professionele autonomie zo nodig in individuele gevallen afwijken van de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, zelfs noodzakelijk. Wanneer van deze richtlijn wordt afgeweken, wordt het aanbevolen om dit beargumenteerd en gedocumenteerd, waar relevant in overleg met de patiënt, te doen.

### *Inbreng van de patiënt*

De NHG-Standaarden geven richtlijnen voor het handelen van de huisarts; de rol van de huisarts staat dan ook centraal. Daarbij geldt echter altijd dat factoren van de kant van de patiënt het beleid mede bepalen. Om praktische redenen komt dit uitgangspunt niet telkens opnieuw in de richtlijn aan de orde, maar wordt het hier expliciet vermeld. De huisarts stelt waar mogelijk het beleid vast in samenspraak met de patiënt, met inachtneming van diens specifieke omstandigheden en met erkenning van diens eigen verantwoordelijkheid, waarbij adequate voorlichting een voorwaarde is.

### *Afweging door de huisarts*

Het persoonlijk inzicht van de huisarts is uiteraard bij alle richtlijnen een belangrijk aspect. Afweging van de relevante factoren in de concrete situatie kan beredeneerd afwijken van het hierna beschreven beleid rechtvaardigen. Dat laat onverlet dat deze standaard bedoeld is om te fungeren als maat en houvast.

## 2.10 Delegeren van taken

NHG-Standaarden bevatten richtlijnen voor huisartsen. Dit betekent niet dat de huisarts alle genoemde taken persoonlijk moet verrichten. De diabeteszorg in de huisartsenpraktijk wordt behalve door de huisarts, die eindverantwoordelijk is, in belangrijke mate geleverd door de praktijkondersteuner (poh); ook kunnen sommige taken worden gedelegeerd aan de praktijkassistente of -verpleegkundige, mits zij wordt ondersteund door duidelijke werkafspraken, waarin wordt vastgelegd in welke situaties de huisarts moet worden geraadpleegd en mits de huisarts toeziet op de kwaliteit. Omdat de feitelijke keuze van de te delegeren taken sterk afhankelijk is van de lokale situatie, bevatten de standaarden daarvoor geen concrete aanbevelingen.

## 2.11 Belangenverstremming

Alle werkgroepleden hebben een KNAW Code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstremming ingevuld. Richard IJzerman meldde belangenverstremming in verband met onderzoekssubsidies voor onderzoek naar GLP-1-receptoragonisten van AstraZeneca en NovoNordisk. Dit leidde tot de bepaling dat hij zich terughoudend diende op te stellen bij de formulering van aanbevelingen over de GLP-1-receptoragonisten. Henk Bilo meldde directeur van het Kenniscentrum voor Ketenzorg in Zwolle te zijn. Dit kenniscentrum heeft bijdragen van Novo Nordisk, Sanofi Aventis en Merck, Sharp & Dohme ontvangen om, met behulp van bij het kenniscentrum aanwezige informatie, onderzoeksvragen te beantwoorden. Deze melding resulteerde niet in restricties met betrekking tot deelname aan de werkgroep. Alle volledige belangenverklaringen zijn in te zien bij de webversie van de standaard op [www.nhg.org](http://www.nhg.org).

## 2.12 Financiering

De totstandkoming van deze richtlijn is gefinancierd door het Nederlands Huisartsen Genootschap. Een bijdrage in natura werd geleverd door inzet van medewerkers van Langerhans Onderzoeksinstituut en het IVM.

## 3 Methoden algemeen

### 3.1 Ontwikkelproces

Het proces van het ontwikkelen van de standaard heeft plaatsgevonden volgens de [Handleiding ontwikkelen van NHG-Standaarden](#).

#### 3.1.1 Knelpuntenanalyse

In verband met van diverse kanten opkomende geluiden dat de medicatieparagraaf van de NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 niet meer up-to-date was en op korte termijn moest worden herzien, is besloten de herziening van dit belangrijke onderdeel van de standaard met voorrang te behandelen en af te zien van een uitgebreide analyse van knelpunten in de zorg voor diabetespatiënten. Hoofddoel van deze herziening was het up-to-date maken van de medicatieparagraaf aan de hand van de actuele medisch-wetenschappelijke literatuur.

#### 3.1.2 Opstellen van uitgangsvragen

Bij de herziening van de standaard is de effectiviteit van de verschillende nieuwere orale bloedglucoseverlagende middelen vergeleken met die van de middelen die volgens de NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 uit 2013 de voorkeur hebben.

Aangezien er geen discussie is over de positie van metformine als middel van eerste keus in de behandeling van diabetes mellitus type 2, is dit deel van de standaard niet herzien.

Voor het beantwoorden van de vraag welk middel de voorkeur heeft als met metformine alleen niet de gewenste verlaging van het HbA<sub>1c</sub> wordt bereikt, zijn repaglinide, acarbose, pioglitazon, DPP-4-remmers, SGLT-2-remmers en GLP-1-receptoragonisten vergeleken met de sulfonylureumderivaten (stap 2 in het stappenplan).

Voor het beantwoorden van de vraag welk middel de voorkeur heeft zodra met metformine en een sulfonylureumderivaat niet de gewenste glykemische regulatie wordt bereikt, zijn pioglitazon, DPP-4-remmers, SGLT-2-remmers en GLP-1-receptoragonisten met eenmaal daags insuline vergeleken (stap 3 in het stappenplan).

Voor DPP-4-remmers, GLP-1-receptoragonisten, SGLT-2-remmers en pioglitazon is eveneens uitgebreid naar de veiligheid van deze middelen gekeken.

Bij het beoordelen van de veiligheid van deze middelen is niet alleen de vergelijking met sulfonylureumderivaten van belang, maar ook de vergelijking met andere middelen en placebo. Daarom zijn voor de veiligheid aparte noten opgesteld (noot 71, 75, 79, 83). In een aparte noot wordt toegelicht hoe de resultaten van de cardiovasculaire veiligheidsonderzoeken zijn geïnterpreteerd (noot 70).

De vraag welk middel de voorkeur heeft zodra met metformine en eenmaal daags insuline, al dan niet in combinatie met een sulfonylureumderivaat, niet de gewenste glykemische regulatie wordt bereikt, is uitgewerkt in de NIV-richtlijn Diabetes mellitus type 2 (2018) [NIV 2018a]. De resultaten in noot 74, 77, 78 en 82 zijn afkomstig uit deze richtlijn. De paragraaf Van bewijs naar aanbeveling en de Aanbeveling zijn door de werkgroep geformuleerd aan de hand van deze resultaten en de gegevens uit de veiligheidsnoten (noot 71, 75, 79, 83).

Door de vele mogelijke combinaties aan middelen zijn niet alle mogelijke vergelijkingen uitgewerkt. Zo hebben we ons bij acarbose en repaglinide beperkt tot de plaatsbepaling in stap 2 van de behandeling. De keuzes zijn gemaakt aan de hand van factoren als hoeveelheid nieuwe onderzoeksgegevens, knelpunten in de huidige praktijk en bijwerkingenprofiel.

Er is weinig onderzoek dat primair is opgezet om de cardiovasculaire effectiviteit van de bloedglucoseverlagende middelen te onderzoeken. De resultaten van dit onderzoek zijn voor DPP-4-remmers, GLP-1-receptoragonisten, SGLT-2-remmers en thiazolidinedionen tezamen samengevat in de noot Cardiovasculaire effectiviteit van DPP-4-remmers, GLP-1-receptoragonisten, SGLT-2-remmers en thiazolidinedionen (noot 69).

Bij het opstellen van de paragraaf Van bewijs naar aanbeveling en de Aanbeveling in de noten over stap 2 en stap 3 van de behandeling is de informatie in de noot over de veiligheid van het betreffende middel en de noot Cardiovasculaire effectiviteit meegewogen.

De uitgangsvragen zijn geformuleerd volgens het zogenoemde PICO-format (*patiënt, intervention, control, outcome*). Een overzicht van de uitgangsvragen is opgenomen in **[bijlage 1]**.

Aan het begin van het richtlijntraject heeft de werkgroep per uitgangsvraag de patiëntrelevante uitkomstmaten vastgesteld. Deze werden onderverdeeld in cruciale, belangrijke en niet-belangrijke

uitkomstmaten aan de hand van een scoresysteem. In [bijlage 1] zijn per uitgangsvraag de cruciale en belangrijke uitkomstmaten gepresenteerd. Voor meer informatie over de procedure wordt verwezen naar de [Handleiding ontwikkelen van NHG-Standaarden](#).

De noten zijn opgesteld aan de hand van de GRADE-methodiek. Zie voor meer informatie hierover paragraaf 3.1.4.

### 3.1.3 Zoekstrategie en selectie van literatuur

Voor elke uitgangsvraag voerde een literatuurspecialist van het NHG een literatuursearch uit. Er is in eerste instantie gezocht naar systematische reviews (SR) en (buitenlandse) richtlijnen van goede kwaliteit die konden worden gebruikt voor de beantwoording van de uitgangsvragen. De kwaliteit van de SR's of van de evidence-samenvattingen die deel uitmaakten van een richtlijn werd beoordeeld met de AMSTAR-criteria ([www.amstar.ca](http://www.amstar.ca)); alleen SR's met een score van > 7 punten (op een schaal van 0-11) werden gebruikt. Indien er voor een uitgangsvraag een geschikte SR werd gevonden, werd een update van de literatuur uitgevoerd vanaf de sluitingsdatum van de zoekactie van deze SR. Er werd door het NHG een zoekactie uitgevoerd per uitgangsvraag naar primaire onderzoeken indien er geen geschikte SR's of richtlijnen werden gevonden. De gevonden literatuur werd gescreend op basis van titel en abstract. Op basis van consensus werd de meest relevante literatuur geselecteerd en de volledige tekst van het artikel aangevraagd.

Zie hoofdstuk 4 voor een specifieke toelichting op de gehanteerde aanpak per uitgangsvraag en een specifieke beschrijving van de zoekstrategie en selectiecriteria per uitgangsvraag. De zoekstrategieën per uitgangsvraag zijn te vinden in [bijlage 2].

### 3.1.4 Beoordeling en gradering van het wetenschappelijke bewijs

Het beoordelen en graderen van het bewijs heeft plaatsgevonden met de GRADE-methode. GRADE beoordeelt de zogenoemde *body of evidence*: de verzameling van alle gevonden onderzoeken die per uitkomstmaat worden beoordeeld. De onderverdeling van de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs kent vier niveaus: hoog, redelijk, laag of zeer laag. Een hoge kwaliteit wil zeggen dat het geschatte en het werkelijke effect zeer dicht bij elkaar liggen. Naarmate de kwaliteit van bewijs lager is, neemt de onzekerheid daarover toe [tabel 1].

Voor de uitgangsvragen over bloedglucoseverlagende middelen zijn, indien mogelijk, GRADE-profielen opgesteld op basis van een bestaande SR.

**Tabel 1 - Definitie kwaliteit van bewijs**

Kwaliteit	Interpretatie
Hoog	Het werkelijk effect ligt dicht in de buurt van de schatting van het effect.
Redelijk	Het werkelijk effect ligt waarschijnlijk dicht bij de schatting van het effect, maar er is een mogelijkheid dat het hier substantieel van afwijkt.
Laag	Het werkelijke effect kan substantieel verschillend zijn van de schatting van het effect.
Zeer laag	Het werkelijke effect wijkt waarschijnlijk substantieel af van de schatting van het effect.

Bij het beoordelen van het verschil in effectiviteit tussen interventies is gelet op het bestaan van klinisch relevante verschillen tussen interventies. Voor het beoordelen van de klinische relevantie van een effect wordt met name gelet op absolute verschillen (indien deze data voorhanden zijn). De NHG-werkgroep heeft de volgende grenzen voor klinisch relevante verschillen vastgesteld:

- Sterfte (door alle oorzaken of door specifieke oorzaken): relatief risicoverschil van 10% (dus  $RR < 0,9$  of  $RR > 1,1$ );
- Overige dichotome uitkomstmaten: relatief risicoverschil van 25% (dus  $RR < 0,75$  of  $RR > 1,25$ ) (aangesloten bij NICE-richtlijn; dit is ook de door GRADE voorgestelde standaardgrens);
- HbA<sub>1c</sub>: 0,5% of 5 mmol/mol (conform NICE-richtlijn en NIV-richtlijn);
- Gewicht: de volgende twee situaties worden onderscheiden (aangesloten bij NIV-richtlijn):
  1. Bij beide behandelgroepen is sprake van gewichtstoename: een grens voor een klinisch relevant verschil van 5% (4 tot 5 kg bij een gemiddeld lichaamsgewicht tussen 80 en 100 kg);
  2. In één behandelgroep is sprake van gewichtstoename en bij de andere groep blijft het gewicht stabiel of neemt het af: een grens voor een klinisch relevant verschil van 2,5% (2 tot 2,5 kg bij een gemiddeld lichaamsgewicht tussen 80 en 100 kg);
- Overige continue uitkomstmaten: elk statistisch significant verschil;



- Continue uitkomstmaten gerapporteerd als *standardized mean difference* (SMD): 0,5 (conform de door GRADE voorgestelde standaardgrens).

Zie de [Handleiding ontwikkelen van NHG-Standaarden](#) voor een uitvoerigere beschrijving van het beoordelen en graderen van het wetenschappelijke bewijs.

### 3.1.5 Doelmatigheid

In deze richtlijn wordt aandacht besteed aan de doelmatigheid van de verschillende interventies. Globale kosten worden bij het formuleren van aanbevelingen, waar relevant, meegewogen. Er zijn geen systematische kosteneffectiviteit- of budgetimpactanalyses gedaan.

### 3.1.6 Synthese van bewijs en opstellen van aanbevelingen

De literatuur werd door een literatuurgroep (AV, MvdD, MDa, BH, HvH, NK) samengevat en beoordeeld; vervolgens werd een concepttekst geschreven waarop de werkgroep commentaar kon leveren. De conclusies die uit de literatuur werden getrokken vormden de basis voor het opstellen van de aanbevelingen. Dit gebeurde op basis van discussies binnen de werkgroep. De aanbevelingen zijn tot stand gekomen op basis van (informele) consensus binnen de werkgroep. Voor noten die niet gebaseerd zijn op een uitgangsvraag is gekozen voor een narratieve beschrijving van de literatuur; de reden hiervoor is veelal het ontbreken van voldoende evidence in verband waarmee een systematische samenvatting van het bewijs niet efficiënt wordt geacht. Een beperkt aantal noten is niet herzien.

## 3.2 Commentaar- en autorisatiefase

In september 2017 vond de commentaarronde plaats. Er werd commentaar ontvangen van de volgende verenigingen: Landelijke Huisartsen Vereniging (LHV), Zorginstituut Nederland (ZiNL), Zorgverzekeraars Nederland (ZN), Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik (IVM), College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG), Federatie Medisch Coördinerende Centra (FMCC), InEen, Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP), Koninklijke Nederlandse Maatschappij tot bevordering der Geneeskunst (KNMG), Domus Medica België, Pharos, ExpertDoc, Nederlandse Vereniging voor Diëtisten (NVD), Nederlandse Diabetes Federatie (NDF), Nederlandse Internisten Vereniging (NIV), Langerhans Onderzoeksinstituut, Diabetes Huisartsen Adviesgroep (DiHAG), Vereniging voor Innovatieve Geneesmiddelen (VIG), Venenso, Huisarts & Wetenschap, Biosimilars en generieke geneesmiddelenindustrie Nederland (Bogin), Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde (NvAB), Nederlandse Vereniging van Praktijkondersteuners (NVvPO). Op persoonlijke titel prof. dr. GEHM Rutten.

Naamsvermelding als referent betekent overigens niet dat een referent de standaard inhoudelijk op ieder detail onderschrijft. Hans Burggraaff en Gemma Kramer hebben, namens de NHG-Adviesraad Standaarden (NAS), de standaard beoordeeld.

Er werd ook een focusgroep voor huisartsen georganiseerd op 10 oktober 2017; hierbij waren twaalf huisartsen aanwezig.

Op 7 februari 2018 werd de standaard becommentarieerd en geautoriseerd door de NHG-Autorisatiecommissie (AC).

## 3.3 Procedure voor herziening

Deze standaard wordt periodiek herzien. Uiterlijk in 2020 bepaalt het NHG of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de standaard te herzien. De geldigheid van deze standaard komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn om een herzieningstraject te starten.

## 4 Methoden en resultaten per noot (paragraaf Bloedglucoseverlagende middelen)

In dit hoofdstuk wordt per noot over de medicamenteuze behandeling van diabetes mellitus type 2 een nadere toelichting op de gehanteerde aanpak voor de beantwoording gegeven, eindigend in een conclusie. De PICO's zijn te vinden in [bijlage 1]. Zie [bijlage 2] voor de (aanvullende) zoekacties die het NHG heeft uitgevoerd.

NB De noten 64, 66, 88, 90, 97 en 98 zijn (grotendeels ongewijzigd) uit de vorige versie van de standaard overgenomen en worden hier niet verder toegelicht. De noten 68, 70 en 99 berusten niet op een zoekstrategie.

### 4.1 Noot 65: Kortwerkende versus langwerkende metformine

#### Achtergrond

Gebruik van metformine gaat frequent gepaard met gastro-intestinale bijwerkingen: ongeveer 5% van de patiënten verdraagt metformine in de laagste dosering niet als gevolg van gastro-intestinale bijwerkingen en circa 15-20% van de patiënten verdraagt de maximale dagdosering niet. Naast bijwerkingen kunnen ook de farmacokinetische eigenschappen mogelijk bijdragen aan een suboptimale therapietrouw: de  $t_{max}$  (de gemiddelde tijd die nodig is om de maximale concentratie te bereiken) van metformine bedraagt circa 2,5 h, waardoor dit middel tweemaal daags gedoseerd moet worden. Bij metformine met verlengde afgifte (metformine XR) bedraagt de  $t_{max}$  circa 7 h, als gevolg van een vertraagde afgifte en opname in de bovenste tractus digestivus. Dit middel kan daardoor eenmaal daags gedoseerd worden. Daarnaast zou deze formule minder gastro-intestinale bijwerkingen geven. Metformine met verlengde afgifte is niet geregistreerd in Nederland. Omdat langwerkende metformine naar verwachting binnenkort in Nederland geregistreerd wordt, is de vraag hoe dit middel zich verhoudt tot 'normale' metformine.

#### Uitgangsvraag

Heeft langwerkende metformine (metformine XR) de voorkeur boven 'normale' metformine (metformine IR) bij patiënten met DM type 2 en maag-darmklachten ten tijde van gebruik van metformine IR?

#### Uitkomstmaten

- Sterfte (aan alle oorzaken) (cruciaal)
- Cardiovasculaire sterfte (cruciaal)
- Acuut coronair syndroom (cruciaal)
- Beroerte (cruciaal)
- Microvasculaire morbiditeit (cruciaal)
- Verandering HbA<sub>1c</sub> (belangrijk)
- Kwaliteit van leven (cruciaal)
- Hypoglykemie (belangrijk)
- Ziekenhuisopnames (belangrijk)
- Staken van de behandeling als gevolg van bijwerkingen (belangrijk)
- Staken van de behandeling (belangrijk)
- Overige bijwerkingen

#### Methoden

Er is een systematische literatuurzoekactie naar RCT's en SR's uitgevoerd in PubMed in augustus 2016.

#### Resultaten

##### Resultaat zoekactie

Deze zoekactie leverde geen relevante systematische literatuuronderzoeken op. Wel werden er drie relevante RCT's [Fujioka 2003, Gao 2008, Schwartz 2006] en drie relevante drie observationele onderzoeken [Blonde 2004, Donnelly 2009, Levy 2010] gevonden.

##### Beschrijving onderzoeken

- In de RCT van Schwartz (n = 706) werd de effectiviteit van metformine XR vergeleken met metformine IR bij patiënten met DM type 2. Er waren vier behandelgroepen: Metformine XR 1500 mg 1x/dag; Metformine XR 500 mg (ochtend) en 1000 mg (avond); Metformine XR 2000 mg 1x/dag;

Metformine IR 500 mg (ochtend) en 1000 mg (avond). Uitkomstmaten waren onder andere de afname in gemiddelde HbA<sub>1c</sub> en bijwerkingen. De follow-upduur bedroeg 24 weken (zie ook [tabel 85]).

- In de open-label RCT van Gao (n = 150) werd de effectiviteit van metformine XR 1500 mg 1 dd vergeleken met metformine IR 500 mg 3 dd bij patiënten met DM type 2. Uitkomstmaten waren onder andere het verschil in nuchter glucose, HbA<sub>1c</sub>, lipidspectrum en gastro-intestinale bijwerkingen. De follow-upduur bedroeg 12 weken (zie ook [tabel 86]).
- In de RCT van Fujioka (n = 217) werd de effectiviteit van metformine XR (1000 mg of 1500 mg) vergeleken met metformine IR (500 mg 2x/dag) bij patiënten met diabetes mellitus type 2, die voorafgaand aan inclusie reeds minstens 8 weken metformine IR gebruikten. Primaire uitkomstmaat was de verandering in HbA<sub>1c</sub> van inclusie tot week 12. Overige uitkomstmaten waren onder andere verandering in nuchter glucose, verandering in HbA<sub>1c</sub> en gastro-intestinale bijwerkingen (zie ook [tabel 87]).
- Blonde et al. verrichtten een retrospectief statusonderzoek. Patiënten met DM type 2 die met metformine XR waren gestart of waren omgezet van metformine IR naar metformine XR in de voorafgaande twee jaar (n = 310), werden vergeleken met patiënten die in de voorafgaande twee jaar met metformine IR waren gestart (n = 158). Primaire uitkomstmaten waren gastro-intestinale tolerantie en de frequentie van diarree gedurende het eerste behandeljaar. Ongeveer 25% van de patiënten in de 'metformine XR'-groep was omgezet van metformine IR in verband met gastro-intestinale bijwerkingen.
- In het retrospectieve observationele onderzoek van Donnelly werden patiënten met DM type 2 die in de periode tussen 1-1-1993 en 21-12-2006 minstens twee voorschriften metformine hadden gekregen gevolgd, vanaf de datum van het eerste voorschrift tot de datum van het laatste voorschrift. Uitkomstmaten waren de therapietrouw en glykemische controle. 137 patiënten kregen in deze periode een voorschrift metformine XR, waarvan 69% eerder metformine IR gebruikte. 10.772 patiënten kregen een voorschrift metformine IR.
- Levy et al. verrichtten een prospectief observationeel onderzoek bij patiënten met DM type 2 die behandeld werden met metformine IR. Bij deze patiënten (n = 61) werd de metformine IR omgezet naar metformine XR, waarbij de dosis werd opgebouwd van 500 mg naar maximaal 2000 mg/dag. Uitkomstmaten waren onder andere glykemische controle, vetspectrum, bijwerkingen en patiënttevredenheid bij inclusie, na 3 en 6 maanden. 26 patiënten (43%) staakten deelname aan het onderzoek gedurende de 6 maanden durende follow-upperiode. Er werd niet gerapporteerd in welke behandelgroep deze patiënten waren ingedeeld.

#### *Kwaliteit van bewijs*

In [tabel 88] is de kans op vertekening van de verschillende onderzoeken weergegeven.

De kans op vertekening in de RCT van Schwartz is hoog. Zo werd dit onderzoek gefinancierd, en mede uitgevoerd door Depomed, producent van Glumetza®. Ook werd de randomisatieprocedure niet beschreven en werden de uitkomsten selectief gerapporteerd.

De kans op vertekening in de RCT van Gao is hoog. Patiënten en behandelaars werden niet geblindeerd, het onderzoek werd gefinancierd door de producent van metformine XR (Beijing Wanhui Double-Crane Pharmaceutical Co.) en de randomisatieprocedure werd niet beschreven.

De kans op vertekening in de RCT van Fujioka was hoog. De randomisatieprocedure werd niet beschreven en de uitkomsten werden selectief gerapporteerd.

De kans op vertekening in de observationele onderzoeken is zeer hoog als gevolg van de beperkingen van de onderzoeksopzet en kans op vertekening (onder andere alle onderzoeken gefinancierd door de farmaceutische industrie).

Op grond hiervan is de kwaliteit van bewijs voor de uitkomstmaten laag tot zeer laag. Er werd afgewaardeerd wegens (grote) kans op vertekening en onnauwkeurigheid van de resultaten.

#### *Uitkomsten*

Voor een volledig overzicht van de resultaten zie de evidencetabellen [tabel 85 t/m 87].

- *Sterfte (aan alle oorzaken), cardiovasculaire sterfte, acuut coronair syndroom, beroerte en microvasculaire morbiditeit:* deze uitkomstmaten werden niet onderzocht.
- *Verandering HbA<sub>1c</sub>:*
  - In de RCT van Schwartz nam het HbA<sub>1c</sub> in de vier behandelgroepen af met: metformine XR 1500 mg 1x/dag -0,73%; metformine XR 500 mg, 1000 mg -0,74%; metformine XR 2000 mg 1x/dag -1,06% en metformine IR -0,70%.  
Het verschil tussen metformine XR 2000 mg en metformine IR 1500 mg was significant, maar niet klinisch relevant (MD -0,36%; 98,4%-BI -0,65 tot -0,06) (kwaliteit van bewijs laag). Er was geen

significant verschil tussen de andere twee 'metformine XR'-groepen en 'metformine IR'-groep (kwaliteit van bewijs laag). Of het verschil tussen de verschillende langwerkende groepen significant was, werd niet beschreven.

- In de RCT van Gao was er geen significant verschil tussen de twee behandelgroepen in de mate van HbA<sub>1c</sub>-daling na 12 weken (kwaliteit van bewijs laag).
- In de RCT van Fujioka werd voor de verschillende behandelgroepen geen significant verschil gevonden in de verandering van het HbA<sub>1c</sub>, na 12 en na 24 weken ten opzichte van het begin van het onderzoek (p-waardes niet gerapporteerd) (kwaliteit van bewijs laag).
- *Gewichtsverandering*: deze uitkomstmaat werd in de RCT van Schwartz niet onderzocht. In de RCT van Fujioka wordt vermeld dat de gewichtsverandering in de verschillende behandelgroepen vergelijkbaar is, maar dit wordt niet met cijfers onderbouwd. In de RCT van Gao is er geen verschil in BMI tussen de twee behandelgroepen (kwaliteit van bewijs laag).
- *Kwaliteit van leven*: deze uitkomstmaat werd niet onderzocht.
- *Staken van de behandeling*:
  - In de RCT van Schwartz staaakte 1,8% van de patiënten in de 'metformine XR 2000 mg'-groep de behandeling versus 8,0% van de patiënten in de 'metformine IR'-groep; p = 0,007. Het percentage patiënten uit de andere twee behandelgroepen werd niet gerapporteerd.
  - In het retrospectieve observationele onderzoek van Donnelly et al. gebruikte 79,8% van de metformine XR-gebruikers (n = 80) de medicatie nog aan het einde van de onderzoeksperiode, en 72,2% van de metformine IR-gebruikers (n = 10019; p = 0,0026) (kwaliteit van bewijs zeer laag).
- *Triglyceriden*: in de RCT van Schwartz was het verschil in triglyceriden voor de vier behandelgroepen respectievelijk + 4,2 mg/dl (+ 0,05 mmol/l); + 2,2 mg/dl (+ 0,02 mmol/l); -9,4 mg/dl (0,1 mmol/l) en - 4,3 mg/dl (-0,05 mmol/l); Dit verschil (onduidelijk welke vergelijking) ten gunste van de metformine IR, was significant (p = 0,015).

In de RCT van Gao waren er geen significante verschillen tussen de twee behandelgroepen.

In de RCT van Fujioka was er een klinisch relevante stijging in de twee 'metformine XR'-groepen: stijging na 24 weken ten opzichte van het begin van het onderzoek bij respectievelijk metformine IR, metformine 1000 mg XR en metformine 1500 mg XR: 1 mg/dl (= 0,01 mmol/l; 95%-BI -14 tot 17), 34 mg/dl (= 0,4 mmol/l; 95%-BI 15 tot 53) en 42 mg/dl (= 0,5 mmol/l; 95%-BI 6 tot 78).

In het observationele onderzoek van Levy et al. stegen de triglyceriden van 140,2 mg/dl (1,6 mmol/l) bij inclusie (gebruik metformine IR) tot 202,9 mg/dl (2,3 mmol/l) na 6 maanden metformine XR gebruik; p = 0,01) (kwaliteit van bewijs (zeer) laag).

- *LDL-cholesterol*: de gemiddelde daling in de RCT van Schwartz bedroeg respectievelijk: -11 mg/dl; - 10,3 mg/dl; -14,2 mg/dl en -4,5 mg/dl. Dit verschil (onduidelijk welke vergelijking) ten gunste van metformine IR is significant (p = 0,030). Er was geen significant verschil in de RCT's van Gao en Fujioka. Er was geen significant verschil in het observationele onderzoek van Levy et al.
- *Totaal cholesterol*: er waren geen significante verschillen tussen de behandelgroepen in de RCT's van Schwartz, Gao en Fujioka. Er was geen significant verschil in het observationele onderzoek van Levy et al. (kwaliteit van bewijs (zeer) laag).
- *HDL-cholesterol*: er waren geen significante verschillen tussen de behandelgroepen in de RCT van Schwartz, Gao en Fujioka. Er was geen significant verschil in het observationele onderzoek van Levy et al. (kwaliteit van bewijs (zeer) laag).
- *Hypoglykemie*: deze uitkomstmaat werd niet onderzocht.
- *Gastro-intestinale bijwerkingen*:

- In de RCT van Schwartz werd alleen een significant verschil gevonden ten aanzien van misselijkheid in de eerste week van de behandeling. De percentages voor de vier behandelgroepen bedroegen respectievelijk 2,9, 2,9, 2,4 en 8,2%; p = 0,050.

Er waren geen significante verschillen in misselijkheid over de gehele follow-upperiode; dit geldt ook voor andere gastro-intestinale bijwerkingen als diarree, dyspepsie en pijn in de bovenbuik (kwaliteit van bewijs laag).

- In de RCT van Gao zijn er geen significante verschillen tussen de behandelgroepen (kwaliteit van bewijs laag).
- In de RCT van Fujioka rapporteerde 39% van de patiënten in de metformine IR groep gastro-intestinale bijwerkingen versus 29% van de patiënten in de metformine XR (1000 mg) groep. De p-waarde werd niet gerapporteerd (kwaliteit van bewijs laag).
- In het cohortonderzoek van Blonde et al. was er geen significant verschil op de uitkomstmaat gastro-intestinale bijwerking tussen de behandelgroepen (metformine XR 11,94% vs. metformine IR 11,39%) (kwaliteit van bewijs zeer laag). In de behandelgroep die van metformine IR omgezet

was naar metformine XR nam het percentage gastro-intestinale bijwerkingen af van 26,34 naar 11,71% ( $p < 0,001$ ). De frequentie van diarree nam af van 18,05 naar 8,29% ( $p < 0,001$ ) (kwaliteit van bewijs zeer laag).

- In het observationele onderzoek van Levy et al. nam de frequentie gastro-intestinale bijwerkingen af van 45,9 naar 22,9% ( $p$ -waarde niet gerapporteerd) (kwaliteit van bewijs zeer laag).
- *Staken van de behandeling als gevolg van bijwerkingen:*
  - In de RCT van Schwartz was er geen significant verschil in staken van de behandeling als gevolg van gastro-intestinale gebeurtenissen in de eerste week van de behandeling (kwaliteit van bewijs laag).
  - In de RCT van Fujioka stakten 1 van de 71 (1,4%) patiënten in de metformine IR groep de behandeling als gevolg van bijwerkingen en 7 van de 146 (4,8%) in de twee metformine XR groepen ( $p$  waarde niet gerapporteerd) (kwaliteit van bewijs (zeer) laag). Redenen om de behandeling te staken waren: toename van eiwit in de urine, pancreatitis, neuropathie, huiduitslag, buikpijn, gastro-oesofageale reflux, eosinofilie en diarree.

## Conclusie

- Langwerkend metformine (metformine XR) lijkt voor wat betreft HbA<sub>1c</sub>-regulatie even effectief als 'normale' metformine (metformine IR) (kwaliteit van bewijs laag).
- Metformine XR lijkt even vaak gepaard te gaan met gastro-intestinale bijwerkingen als metformine IR (kwaliteit van bewijs laag).
- Metformine XR lijkt te resulteren in een stijging van triglyceriden in vergelijking tot metformine IR (kwaliteit van bewijs laag).

## 4.2 Noot 67: Sulfonylureumderivaten onderling vergeleken

### Achtergrond

Sulfonylureumderivaten hebben de voorkeur als patiënten met metformine niet de gewenste verlaging van het HbA<sub>1c</sub> bereiken. Er zijn in Nederland vier sulfonylureumderivaten beschikbaar: gliclazide, tolbutamide, glimepiride en glibenclamide. In de versie van de standaard uit 2013 is gliclazide de eerste keus. Het is de vraag hoe de sulfonylureumderivaten zich tot elkaar verhouden wat betreft effectiviteit en veiligheid.

### Uitgangsvraag

Heeft gliclazide (al dan niet toegevoegd aan metformine) de voorkeur boven een ander sulfonylureumderivaat (tolbutamide, glimepiride, glibenclamide) bij patiënten met DM type 2?

### Uitkomstmaten

- Sterfte (aan alle oorzaken) (cruciaal)
- Cardiovasculaire sterfte (cruciaal)
- Macrovasculaire morbiditeit (cruciaal)
- Microvasculaire morbiditeit (cruciaal)
- Verandering HbA<sub>1c</sub> (belangrijk)
- Gewichtsverandering (belangrijk)
- Kwaliteit van leven (cruciaal)
- Ziekenhuisopnames (belangrijk)
- Hypoglykemieën (belangrijk)
- Overige bijwerkingen

### Methoden

Er is een systematische literatuurzoekactie naar RCT's en SR's uitgevoerd in PubMed in juli 2016.

### Resultaten

#### Resultaat zoekactie

De zoekactie leverde drie relevante systematische literatuuronderzoeken op [Andersen 2016, Chan 2015, Simpson 2015]. De selectiecriteria van deze literatuuronderzoeken zijn vermeld in [tabel 2 t/m 4]. Een aanvullende search na de zoekdatum van dit literatuuronderzoek leverde een nieuwe RCT op [Hassan 2015].

**Tabel 2 - Selectiecriteria gebruikt in de review van Chan (2015) [Chan 2015]**

Type onderzoeken	RCT's
Type patiënten	Volwassenen met diabetes mellitus type 2; follow-upduur ≥ 12 weken
Type interventies	Gliclazide
Type vergelijkingen	Andere insulintropen middelen: - Andere sulfonylureumderivaten - DPP-4-remmers - Glinides
Type uitkomstmaten	- HbA <sub>1c</sub> - Hypoglykemie

**Tabel 3 - Selectiecriteria gebruikt in de review van Simpson (2015) [Simpson 2015]**

Type onderzoeken	RCT's en cohortonderzoeken
Type patiënten	Volwassenen met diabetes mellitus type 2; follow-upduur ≥ 30 dagen
Type interventies	Sulfonylureumderivaten
Type vergelijkingen	Een ander sulfonylureumderivaat
Type uitkomstmaten	- Sterfte aan alle oorzaken - Cardiovasculaire sterfte - Myocardinfarct

**Tabel 4 - Selectiecriteria gebruikt in de review van Andersen (2016) [Andersen 2016]**

Type onderzoeken	RCT's
Type patiënten	Volwassenen met diabetes mellitus type 2; follow-upduur 12-52 weken
Type interventies	Toegevoegd aan metformine: - Glimpiride - Gliclazide - Glibenclamide - Glipizide
Type vergelijkingen	Toegevoegd aan metformine: - Placebo - Orale bloedglucoseverlagende middelen, anders dan SU
Type uitkomstmaten	- Hypoglykemie

*Beschrijving onderzoeken*

- Simpson 2015: systematisch literatuuronderzoek met netwerkmeta-analyse waarin het relatieve risico op sterfte en cardiovasculaire gebeurtenissen tussen verschillende SU's werd onderzocht. De search (datum 11 juni 2014) leverde 7 RCT's (n = 2872) en 17 observationele onderzoeken (n = 235.174) op waarin ten minste twee verschillende sulfonylureumderivaten werden onderzocht. De duur van de gemiddelde follow-up varieerde van 30 dagen tot 14 jaar.
- Chan 2015: systematisch literatuuronderzoek waarin gliclazide werd vergeleken met andere sulfonylureumderivaten wat betreft de effecten op HbA<sub>1c</sub> en optreden van hypoglykemieën. Er werden 5 RCT's (n = 1117) gevonden met een follow-upduur van 16 tot 27 weken.
- Andersen 2016: systematisch literatuuronderzoek (datum 8 januari 2016) met netwerkmeta-analyse naar het toevoegen van een sulfonylureumderivaat aan metformine. Er werden 27 RCT's met 16.260 patiënten geïncludeerd, van wie er 5572 een SU kregen toegewezen (261 glibenclamide, 847 gliclazide, 2981 glimepiride en 1483 glipizide) en 1878 een placebo. De duur van de RCT's was 16-52 weken. Het baseline HbA<sub>1c</sub> varieerde tussen de RCT's met de ondergrens tussen 6,5 en 8% en de bovengrens tussen 8,5 en 16,7%. Ook de metforminedosering en -duur varieerde, hoewel de patiënten in de meeste onderzoeken > 1500 mg/dag gebruikten gedurende minimaal 2 tot 3 maanden. Er waren in de verschillende onderzoeken geen consistente criteria voor hypoglykemie.
- Hassan 2015: RCT waarin 180 patiënten met nieuw gediagnosticeerde DM type 2 werden gerandomiseerd over 6 groepen. Eén van deze groepen kreeg een behandeling met 80 mg gliclazide eenmaal daags (n = 30), één met 3 mg glimepiride eenmaal daags (n = 30), één met 500 mg

metformine tweemaal daags en 80 mg gliclazide eenmaal daags (n = 30) en één met 500 mg metformine tweemaal daags en 3 mg glimepiride eenmaal daags (n = 30). De deelnemers hadden bij baseline een HbA<sub>1c</sub> van 7-12% en een BMI van 18,5-35 kg/m<sup>2</sup>. Het onderzoek duurde drie maanden.

#### *Kwaliteit van bewijs*

De kwaliteit van bewijs was variabel, maar in de meeste gevallen laag tot zeer laag. De SR van Simpson gebruikte vooral observationele onderzoeken; daarnaast werd soms afgewaardeerd vanwege inconsistentie of onnauwkeurigheid. In de andere SR's werd afgewaardeerd voor kwaliteit van bewijs, en afhankelijk van de uitkomstmaat ook voor inconsistentie en/of onnauwkeurigheid.

#### *Uitkomsten*

Voor een volledig overzicht van de resultaten zie ook [tabel 48 t/m 51].

### **Sulfonylureumderivaten als monotherapie**

- *Sterfte (aan alle oorzaken)*: Directe vergelijkingen laten zien dat het risico op sterfte aan alle oorzaken lager is voor gliclazide dan voor glimepiride, glibenclamide of tolbutamide [Simpson 2015]. De vergelijkingen waarbij indirecte met directe uitkomsten werden gecombineerd, kwamen hiermee overeen.
- *Cardiovasculaire sterfte*: Directe vergelijkingen laten zien dat het risico op cardiovasculaire sterfte lager is voor gliclazide dan voor glimepiride, glibenclamide of tolbutamide [Simpson 2015]. De vergelijkingen waarbij indirecte met directe uitkomsten werden gecombineerd, kwamen hiermee overeen.
- *Macrovasculaire morbiditeit*: In de directe vergelijkingen waren er geen klinisch relevante verschillen in het optreden van acuut coronair syndroom tussen gliclazide en de andere sulfonylureumderivaten (glibenclamide, glimepiride, tolbutamide) [Simpson 2015]. De vergelijkingen waarbij indirecte met directe uitkomsten werden gecombineerd, kwamen hiermee in grote lijnen overeen.
- *Verandering HbA<sub>1c</sub>*: Gliclazide leidde tot 0,12% meer HbA<sub>1c</sub>-daling dan glibenclamide en glimepiride (samen geanalyseerd), maar dit verschil was niet klinisch relevant (95%-BI -0,25% tot 0,01%). Het verschil tussen gliclazide en glimepiride alleen was hiermee vergelijkbaar (1 RCT; verschil -0,11%; 95%- BI -0,26% tot 0,04%). [Chan 2015]. De resultaten uit de RCT van Hassan kwamen hiermee overeen [Hassan 2015].
- *Microvasculaire morbiditeit, gewicht, kwaliteit van leven en ziekenhuisopnames*: deze uitkomstmaten werden niet onderzocht.
- *Hypoglykemieën*: Hypoglykemieën traden minder vaak op in de gliclazidegroepen (3,8%) dan in de groepen die glibenclamide of glimepiride kregen (8,6%; OR 0,47; 95%-BI 0,27 tot 0,79). De definitie van een hypoglykemie werd hierbij niet gegeven. Er werd niet specifiek naar ernstige hypoglykemieën gekeken [Chan 2015]. In de RCT van Hassan traden lichte hypoglykemieën op (6,6%, in zowel de gliclazide- als de glimepiridegroep). Ernstige hypoglykemieën kwamen niet voor [Hassan 2015].
- *Overige bijwerkingen* werden niet onderzocht.

### **Sulfonylureumderivaten toegevoegd aan metformine**

- *Verandering HbA<sub>1c</sub>*: Er waren geen RCT's opgenomen met bruikbare resultaten over glibenclamide. Gliclazide leidde tot 0,10% meer HbA<sub>1c</sub>-daling dan glimepiride, maar dit verschil was niet klinisch relevant (95%-BI -0,52 tot 0,33) [Andersen 2016]. De resultaten uit de RCT van Hassan kwamen hiermee overeen [Hassan 2015].
- *Gewichtsverandering*: Er waren geen onderzoeken met voldoende gegevens over gewicht opgenomen in de SR om het eventueel toegenomen gewicht gerelateerd aan gebruik van glibenclamide of gliclazide te kunnen bepalen [Andersen 2016].
- *Sterfte, macro- en microvasculaire morbiditeit, kwaliteit van leven en ziekenhuisopnames*: deze uitkomstmaten werden niet onderzocht.
- *Hypoglykemieën*: Hypoglykemieën werden in zes RCT's niet gedefinieerd; de overige RCT's gebruikten verschillende definities, variërend van symptomen die op een hypoglykemie zouden kunnen wijzen tot symptomatische hypoglykemie bevestigd met een glucosemeting. Een hypoglykemie kwam minder vaak voor bij gebruik van gliclazide dan bij gebruik van glimepiride (OR 0,40; 95%-BI 0,13 tot 1,27) of glibenclamide (OR 0,21; 95%-BI 0,03 tot 1,48), maar dit verschil was niet statistisch significant. Ernstige hypoglykemieën, meestal gedefinieerd als hypoglykemie waarbij medische hulp of een derde partij nodig was, kwamen zelden voor: in de glibenclamide- en gliclazidegroepen helemaal niet; in de glimepiridegroepen bij 0-2,1% van de patiënten [Andersen 2016]. In de RCT van

Hassan traden lichte hypoglykemieën op in 10% in de gliclazidegroep en in 16,6% in de glimepiridegroep. Ernstige hypoglykemieën kwamen niet voor [Hassan 2015].

- *Overige bijwerkingen* werden niet onderzocht.

### **Conclusie**

- Gliclazide kan mogelijk tot een lagere sterfte (zowel aan alle oorzaken als aan cardiovasculaire oorzaken) leiden in vergelijking tot glibenclamide, glimepiride en tolbutamide (kwaliteit van bewijs laag).
- Het is onzeker of er verschillen zijn in optreden van acuut coronair syndroom tussen de verschillende sulfonylureumderivaten (gliclazide, glibenclamide, glimepiride of tolbutamide) (kwaliteit van bewijs zeer laag).
- Er zijn waarschijnlijk geen klinisch relevante verschillen in verandering van het HbA<sub>1c</sub> tussen gliclazide en glibenclamide of glimepiride (kwaliteit van bewijs redelijk). De vergelijking met tolbutamide is niet onderzocht.
- Gliclazide zou kunnen leiden tot minder hypoglykemieën dan glimepiride of glibenclamide (kwaliteit van bewijs laag tot redelijk). De vergelijking met tolbutamide is niet onderzocht.
- De uitkomstmaten microvasculaire morbiditeit, gewicht, kwaliteit van leven, ziekenhuisopnames en bijwerkingen (anders dan hypoglykemieën) zijn niet onderzocht.

## **4.3 Noot 69: Cardiovasculaire effectiviteit van DPP-4-remmers, GLP-1-receptoragonisten, SGLT-2-remmers en thiazolidinedionen**

### **Achtergrond**

Als patiënten met metformine niet de gewenste verlaging van het HbA<sub>1c</sub> bereiken, kan een tweede bloedglucoseverlagend middel worden toegevoegd. Momenteel wordt daarvoor de voorkeur gegeven aan een sulfonylureumderivaat, in het bijzonder gliclazide. Er zijn echter de laatste jaren meerdere groepen geneesmiddelen op de markt gekomen die hiervoor ook in aanmerking zouden kunnen komen. De vraag is of deze middelen invloed hebben op de sterfte, macrovasculaire en microvasculaire morbiditeit en of er verschillen bestaan tussen de verschillende middelen.

### *Uitgangsvraag*

Zijn DPP-4-remmers, GLP-1-receptoragonisten, SGLT-2-remmers en thiazolidinedionen (pioglitazon) bij DM type 2 effectief in het verlagen van de sterfte, macrovasculaire en microvasculaire morbiditeit?

### *Uitkomstmaten*

- Sterfte (aan alle oorzaken) (cruciaal)
- Cardiovasculaire sterfte (cruciaal)
- Acuut coronair syndroom (cruciaal)
- Beroerte (cruciaal)
- Microvasculaire morbiditeit (cruciaal)

### **Methoden**

Er is voor deze uitgangsvraag geen systematische literatuurzoekactie uitgevoerd. Deze noot is gebaseerd op twee SR's die uit de search van zoekvragen 1, 2 en 3 kwamen, door Palmer et al. [Palmer 2016] en Maruthur/Bolen et al. [Bolen 2016, Maruthur 2016]. De selectiecriteria van deze SR's zijn vermeld in [tabel 5 en 6].



**Tabel 5 - Selectiecriteria gebruikt in de review van Palmer 2016 [Palmer 2016]**

Type onderzoeken	- RCT's (gemiddelde follow-up duur $\geq$ 24 weken)
Type patiënten	- Volwassenen met diabetes mellitus type 2
Type interventies	- Metformine - Sulfonylureumderivaten - DPP-4-remmers - SGLT-2-remmers - GLP-1-receptoragonisten - Basaal insuline - Meglitinide - A-glucosidaseremmer
Type vergelijkingen	- Basaal insuline of basaal bolusinsuline vs. andere bloedglucoseverlagende middelen, placebo of gebruikelijke zorg - Monotherapie t.o.v. elkaar - <i>Dual therapy</i> (metformine + ander bloedglucoseverlagend middel) t.o.v. elkaar - <i>Triple therapy</i> (metformine + SU + ander bloedglucoseverlagend middel) t.o.v. elkaar
Type uitkomstmaten	- Cardiovasculaire sterfte - Mortaliteit - Myocardinfarct - Beroerte - HbA <sub>1c</sub> - Behandelfalen (gebrek aan effectiviteit of de behoefte aan rescue behandeling) - Ernstige bijwerkingen - Hypoglykemie - Lichaamsgewicht

**Tabel 6 - Selectiecriteria gebruikt in de review van Maruthur/Bolen 2016 [Bolen 2016, Maruthur 2016]**

Type onderzoeken	RCT's, observationele onderzoeken
Type patiënten	Volwassenen met diabetes mellitus type 2
Type interventies	Bloedglucoseverlagende medicatie (gebruik > 12 weken): - Monotherapie (metformine, thiazolidinedionen, sulfonylureumderivaten, DPP-4-remmers, SGLT-2-remmers, GLP-1-receptoragonisten) - Metformine + ander oraal bloedglucoseverlagend middel of GLP-1-receptoragonist of basale/mixinsuline
Type vergelijkingen	- Monotherapie vs. monotherapie - Metformine vs. metformine + ander oraal bloedglucoseverlagend middel of GLP-1-receptoragonist - Metformine + ander oraal bloedglucoseverlagend middel of GLP-1-receptoragonist of basale/mixinsuline vs. metformine + ander oraal bloedglucoseverlagend middel of GLP-1-receptoragonist of basale/mixinsuline
Type uitkomstmaten	- Sterfte aan alle oorzaken - Cardiovasculaire en cerebrovasculaire mortaliteit en morbiditeit - Microvasculaire morbiditeit: retinopathie, neuropathie, nefropathie - Verandering HbA <sub>1c</sub> - Systolische bloeddruk en hartfrequentie - Gewichtsverandering - Hypoglykemie mild/matig/ernstig - Bijwerkingen: oa. diarree, leverschade, lactaatacidose, hartfalen, allergie, pancreatitis, maligniteit

## Resultaten

### Beschrijving onderzoeken

Voor de beantwoording van deze vraag werd gebruikgemaakt van het systematische literatuuronderzoek en de netwerkanalyse van Palmer. Hierin worden directe (head-to-head) en indirecte vergelijkingen tussen verschillende bloedglucoseverlagende middelen weergegeven. De auteurs van deze review zochten in de databases Cochrane, Medline en Embase tot 21 maart 2016 [Palmer 2016]. Omdat in dit literatuuronderzoek microvasculaire morbiditeit niet onderzocht werd, werd het systematische

literatuuronderzoek van Maruthur gebruikt voor beantwoording van het deel van de uitgangsvraag over microvasculaire morbiditeit [Maruthur 2016].

In het literatuuronderzoek van Palmer et al. werden 201 RCT's (n = 118.094) geïncludeerd. In deze meta-analyse en netwerkanalyse werd de effectiviteit en veiligheid van verschillende soorten monotherapie (thiazolidinedionen, metformine, sulfonyleureumderivaten, DPP-4-remmers,  $\alpha$ -glucosidase-remmers, meglitinides, SGLT-2-remmers en GLP-1 receptoragonisten) ten opzichte van elkaar bij volwassenen met DM type 2 vergeleken. Wat betreft de thiazolidinedionen werden zowel trials met rosiglitazon als met pioglitazon geïncludeerd: in 44 RCT's werd rosiglitazon onderzocht, en in 56 RCT's pioglitazon. In 1 RCT werden ook rivoglitazon en lobeglitazon onderzocht.

Daarnaast werd monotherapie met metformine en metformine in combinatie met een ander oraal bloedglucoseverlagend middel met elkaar vergeleken. Ten slotte werden verschillende combinatietherapieën (in aanvulling op metformine, ook insulines) met elkaar vergeleken. De primaire uitkomstmaat was cardiovasculaire sterfte. Secundaire uitkomstmaten waren totale sterfte, ernstige bijwerkingen, myocardinfarct, beroerte, HbA<sub>1c</sub>, falen van de behandeling (extra medicatie nodig hebben of uitblijven van effectiviteit), hypoglykemie (niet gedefinieerd) en lichaamsgewicht.

In het literatuuronderzoek van Maruthur et al. / Bolen et al. werden 204 onderzoeken geïncludeerd, waarvan 81% RCT's en 19% observationeel onderzoek. In dit literatuuronderzoek werden de effectiviteit en veiligheid van verschillende soorten monotherapie (thiazolidinedionen, metformine, sulfonyleureumderivaten, DPP-4-remmers, SGLT-2-remmers en GLP-1-receptoragonisten) ten opzichte van elkaar bij volwassenen met DM type 2 vergeleken. Daarnaast werd monotherapie met metformine en metformine in combinatie met een ander oraal bloedglucoseverlagend middel met elkaar vergeleken. Placebogecontroleerde onderzoeken en onderzoeken waarin eventuele aanvullende bloedglucoseverlagende medicatie niet werd gespecificeerd werden geëxcludeerd. De onderzochte uitkomstmaten waren totale sterfte, cardiovasculaire en cerebrovasculaire sterfte en morbiditeit, microvasculaire morbiditeit (retinopathie, neuropathie, nefropathie), verandering HbA<sub>1c</sub>, gewichtsverandering en bijwerkingen.

#### *Kwaliteit van bewijs*

De kwaliteit van bewijs is voor alle uitkomstmaten laag. Er werd afgewaardeerd in verband met kans op vertekening en onnauwkeurigheid van de resultaten.

#### *Uitkomsten*

Vanwege de grote hoeveelheid vergelijkingen zijn de resultaten per uitkomstmaat in tabellen samengevat [tabel 59 t/m 68]

- *Sterfte* (aan alle oorzaken) (monotherapie): in geen van de vergelijkingen werd een significant verschil gevonden.
- *Sterfte* (aan alle oorzaken) (duale therapie (in aanvulling op metformine)): in geen van de vergelijkingen werd een significant verschil gevonden.
- *Sterfte* (aan alle oorzaken) (triple therapie (in aanvulling op metformine en sulfonyleureumderivaat)): in geen van de vergelijkingen werd een significant verschil gevonden.
- *Cardiovasculaire sterfte* (monotherapie): in geen van de vergelijkingen werd een significant verschil gevonden.
- *Cardiovasculaire sterfte* (duale therapie (in aanvulling op metformine)): in geen van de vergelijkingen werd een significant verschil gevonden.
- *Cardiovasculaire sterfte* (triple therapie (in aanvulling op metformine en sulfonyleureumderivaat)): in geen van de vergelijkingen werd een significant verschil gevonden.
- *Acuut coronair syndroom* (monotherapie): in geen van de vergelijkingen werd een significant verschil gevonden.
- *Acuut coronair syndroom* (duale therapie (in aanvulling op metformine)): in geen van de vergelijkingen werd een significant verschil gevonden.
- *Beroerte* (monotherapie): in geen van de vergelijkingen werd een significant verschil gevonden.
- *Beroerte* (duale therapie (in aanvulling op metformine)):
  - *DPP-4-remmers vs. sulfonyleureumderivaten*: OR 3,22 (95%-BI 1,55--6,70); gebaseerd op ongepubliceerde data.
- *Microvasculaire morbiditeit*
  - *Retinopathie*:
    - *Metformine vs. metformine + DPP-4-remmers*: In 2 RCT's (n = 437, follow-upduur 12 weken, resultaten konden niet worden gepoold) werd geen significant verschil gezien tussen de behandelgroepen (kwaliteit van bewijs laag).

- *Sulfonylureumderivaten vs. GLP-1-receptoragonisten*: 1 RCT (n = 400) toonde geen significant verschil tussen glibenclamide en liraglutide na 52 weken (kwaliteit van bewijs laag).
- *Nefropathie*:
  - *Sulfonylureumderivaten vs. DPP-4-remmers*: 1 RCT (n = 277) toonde geen significant verschil tussen glipizide en sitagliptine op de uitkomstmaten verandering van de eGFR en albumine-creatinineratio (urine) na 54 weken ten opzichte van de uitgangssituatie (kwaliteit van bewijs laag).
  - *DPP-4-remmers vs. GLP-1-receptoragonisten*: 1 RCT (n = 56) toonde geen significant verschil tussen sitagliptine en liraglutide op de uitkomstmaten eGFR en albuminurie (kwaliteit van bewijs laag).
  - *Metformine + DPP-4-remmers vs. metformine + pioglitazon vs. metformine + GLP-1-receptoragonisten*: in 1 RCT (n = 514) werd een significant verschil gezien in afname van de albumine-creatinineratio in de urine na 26 weken, ten opzichte van de uitgangssituatie bij gebruik van exenatide (-16%; 95%-BI -28%--2%), maar niet bij gebruik van sitagliptine of pioglitazon, alle in aanvulling op metformine (kwaliteit van bewijs laag).
  - *Metformine vs. pioglitazon*: in één RCT (n = 1194) nam de albumine-creatinineratio 1% af in de metforminegroep en met 19% in de pioglitazongroep; dit verschil was significant. In twee retrospectieve cohortonderzoeken werd geen verschil gevonden tussen de behandelgroepen (kwaliteit van bewijs zeer laag).
  - *Sulfonylureumderivaten vs. thiazolidinedionen*: in één RCT was sprake van afname van microalbuminurie ten gunste van pioglitazon (getallen niet gerapporteerd). In vier RCT's (drie pioglitazon, één rosiglitazon) werden geen significante verschillen gevonden (kwaliteit van bewijs zeer laag).
  - *Sulfonylureumderivaten vs. GLP-1-receptoragonisten*: 1 RCT (n = 745) toonde geen verschillen op de uitkomstmaat nier- en urinewegproblemen (niet gedefinieerd) (kwaliteit van bewijs laag).
  - *Metformine + sulfonylureumderivaat vs. metformine + GLP-1-receptoragonist*: in 1 RCT (n = 42), nam bij patiënten met microalbuminurie de 24 uursalbumineuitscheiding af met 42 mg/dag bij de metformine/exenatidegroep en met 5 mg/dag toe in de metformine/glimepiridegroep; groepverschil -37 mg/dag;  $p < 0,001$  (kwaliteit van bewijs laag).
  - *Metformine vs. SGLT-2-remmers*: in drie RCT's waren er geen verschillen op de uitkomstmaten microalbuminurie en achteruitgang van de eGFR (kwaliteit van bewijs laag).
  - *Metformine vs. metformine + SGLT-2-remmers*: in zes RCT's waren er geen verschillen op de uitkomstmaten microalbuminurie en achteruitgang van de eGFR (kwaliteit van bewijs laag).
  - *Metformine + sulfonylureumderivaat vs. metformine + SGLT-2-remmers*: er waren geen verschillen tussen de behandelgroepen op de uitkomstmaten microalbuminurie en achteruitgang van de eGFR (kwaliteit van bewijs laag).
- *Neuropathie*:
  - *Metformine vs. metformine + DPP-4-remmers*: Eén RCT (n = 190) toonde diabetische neuropathie (niet gedefinieerd) na 30 weken bij 2,1% van de patiënten in de metforminegroep en bij 4,2% van de patiënten in de metformine + DPP-4-remmergroep (p-waarde niet gerapporteerd) (kwaliteit van bewijs laag).

## Conclusie

Er lijken geen klinisch relevante verschillen te zijn op het gebied van (totale en cardiovasculaire) sterfte en morbiditeit tussen de middelen onderling. Ook zijn er geen overtuigende verschillen op het gebied van microvasculaire morbiditeit (kwaliteit van bewijs laag).

Voordelen van DPP-4-remmers, GLP-1-receptoragonisten, SGLT-2-remmers en thiazolidinedionen met betrekking tot vermindering van sterfte, macro- en microvasculaire morbiditeit zijn in directe vergelijkingen niet aangetoond (kwaliteit van bewijs laag).

## 4.4 Noot 70: Plaatsbepaling (cardiovasculaire) veiligheidsonderzoeken met DPP-4-remmers, GLP-1-receptoragonisten en SGLT-2-remmers

Dit is een uitgebreidere verantwoording van noot 70: Plaatsbepaling (cardiovasculaire) veiligheidsonderzoeken met DPP-4-remmers, GLP-1-receptoragonisten en SGLT-2-remmers.

Sinds een aantal jaar heeft de Food and Drug Administration (FDA) het verplicht gesteld om bij nieuwe bloedglucoseverlagende middelen (zoals DPP-4-remmers, GLP-1-agonisten, SGLT-2-remmers) cardiovasculaire veiligheidsonderzoeken te verrichten indien cardiovasculaire veiligheid niet afdoende aannemelijk is gemaakt. Deze onderzoeken worden uitgevoerd bij middelen waarvan de effectiviteit voor wat betreft verlaging van het HbA<sub>1c</sub> (een klinisch minder relevant eindpunt) al is aangetoond, maar waarvan nog onduidelijk is of deze middelen geen toename van cardiovasculaire gebeurtenissen en sterfte veroorzaken. Aanleiding hiervoor was de bevinding dat rosiglitazon, toen het al enkele jaren op de markt was, gepaard bleek te gaan met een verhoogd risico op myocardinfarct en overlijden.

Van de DPP-4-remmers werden alogliptine (EXAMINE) [White 2013], sitagliptine (TECOS) [Green 2015] en saxagliptine (SAVOR-TIMI 53) [Scirica 2013] onderzocht. Van de GLP-1-agonisten die in Nederland op de markt zijn, werden lixisenatide (ELIXA) [Pfeffer 2015], liraglutide (LEADER) [Marso 2016a] en exenatide (EXSCEL) [Holman 2017] onderzocht. Van de SGLT-2-remmers werden empagliflozine (EMPA-REG OUTCOME) [Zinman 2015] en canagliflozine (CANVAS/CANVAS-R) [Neal 2017] onderzocht.

Deze RCT's zijn non-inferioriteitsonderzoeken, waarbij het nieuwe bloedglucoseverlagende middel wordt vergeleken met placebo op cardiovasculaire eindpunten en sterfte, terwijl de streefwaarde van het HbA<sub>1c</sub> min of meer gelijk blijft. Genoemde middelen worden in deze onderzoeken veilig geacht als de bovengrens van het 95%-betrouwbaarheidsinterval ten opzichte van placebo de 130% – de zogenaamde non-inferioriteitsmarge – niet overschrijdt.

In de EMPA-REG OUTCOME, LEADER, EXSCEL en CANVAS lijken de behandelgroepen niet alleen niet-inferieur (veilig) ten opzichte van placebo, maar scoren de behandelgroepen op de primaire (samengestelde) uitkomstmaat statistisch significant beter dan de placebogroepen. In de werkgroep heeft dit geleid tot een discussie over de vraag of de resultaten ook opgevat kunnen worden als superieure effectiviteit van het betreffende nieuwe middel ten opzichte van placebo.

Bij de interpretatie van deze onderzoeken, met name gericht op de vraag of er aan de hand van deze onderzoeken uitspraken gedaan kunnen worden over eventuele effectiviteit, zijn de volgende aspecten in overweging genomen:

- Switch van non-inferioriteit naar superioriteit
  - Het is goorloofd naar superioriteit te kijken bij aangetoonde non-inferioriteit, als dit vooraf in het onderzoeksprotocol is aangegeven. Bij de meeste onderzoeken is dit het geval. Hierbij wordt uitgegaan van superioriteit als het 95%-BI geheel onder de grens van geen effect ligt (statistisch significant) bij een 'intention to treat'-analyse.
  - Bij het beoordelen van de evidence met GRADE is statistische significantie echter niet van doorslaggevend belang. Het effect dient onder de vooraf bepaalde grens van klinisch relevant voordeel te liggen (zie paragraaf 3.1.4).
- Mogelijke onderbehandeling van de controlegroep
  - Vergelijking is met placebo gemaakt en niet met gangbare bloedglucoseverlagende therapie.
  - Voor behandeling van de bloedglucosewaarden en andere cardiovasculaire aandoeningen wordt in de onderzoeken verwezen naar lokale behandelprotocollen. Bij enkele trials werden behandeldoelen geformuleerd. Het is niet altijd duidelijk in hoeverre de lokale protocollen zijn opgevolgd. In alle onderzoeken is sprake van een verschil in HbA<sub>1c</sub> ten gunste van de interventiegroepen; in de meeste onderzoeken is dit niet klinisch relevant (tussen 0,2 en 0,5%), alleen in het CANVAS-onderzoek is dit verschil klinisch relevant (0,58%; 95%-BI van 0,56 tot 0,61%). Er is daarom mogelijk sprake van onderbehandeling van de controlegroep. Dit geldt overigens niet alleen voor de glykemische controle, maar ook voor de behandeling van andere cardiovasculaire aandoeningen (zoals de behandeling van hartfalen met lisdiuretica).
- Uitkomstmaten
  - De superioriteitsanalyses zijn in de meeste gevallen op de primaire, samengestelde uitkomstmaat gedaan. Op de door de werkgroep als cruciaal aangewezen uitkomstmaten zijn de meeste resultaten niet statistisch significant, laat staan klinisch relevant.
- Inconsistentie
  - In de EMPA-REG OUTCOME is er sprake van een significante afname van het risico op onder andere (cardiovasculaire) sterfte (ook klinisch relevant) en hartfalen (niet klinisch relevant), maar er is sprake van een (niet-significante) toename van het risico op beroerte.

Daarnaast zijn bij de interpretatie van deze onderzoekende de volgende aspecten in overweging genomen:

- Generaliseerbaarheid van de resultaten
  - Generaliseerbaarheid naar Nederland: in de onderzoeken werden deelnemers over de hele wereld geïncludeerd. Zowel eerstelijns als tweedelijns patiënten werden geïncludeerd. Het is de vraag in hoeverre deze patiënten representatief zijn voor de Nederlandse situatie. In Nederland is de diabeteszorg goed georganiseerd. Zo wordt in alle onderzoeken de placebogroep behandeld volgens lokale behandelprotocollen; het is niet duidelijk hoe deze zich vertalen naar die in Nederland.
  - Generaliseerbaarheid naar de eerste lijn: alle onderzoeken zijn uitgevoerd in een onderzoekspopulatie met een verhoogd cardiovasculair risico. Zo zijn in de EMPA-REG OUTCOME trial alleen patiënten met aangetoond cardiovasculair lijden (zoals een myocardinfarct, beroerte of perifeer arterieel vaatlijden) geïncludeerd, in de ELIXA en EXAMINE trials alleen patiënten met een recent acuut coronair syndroom en in CANVAS/CANVAS-R alleen patiënten met symptomatisch atherosclerotisch vaatlijden óf leeftijd  $\geq 50$  jaar en minimaal twee cardiovasculaire risicofactoren. In Nederland heeft maximaal 38% van de patiënten met diabetes mellitus type 2 een cardiovasculaire aandoening [Wermeling 2012]. Een onderzoek uitgevoerd in de eerstelijns in Engeland becijferde dat ongeveer 16% van de diabetespatiënten zou hebben voldaan aan de inclusiecriteria van de EMPA-REG OUTCOME study [McGovern 2017]. Indien een gunstig effect wordt gevonden op een cardiovasculaire uitkomstmaat in de onderzochte, cardiovasculair belaste, populatie, is het niet duidelijk of dit effect ook van toepassing is op de gangbare eerstelijns populatie.
- Subgroepanalyses
  - Er zijn veel subgroepanalyses gedaan met enkele opvallende bevindingen, bijvoorbeeld wat betreft de regio in de EMPA-REG OUTCOME. De p voor interactie is over het algemeen niet significant, wat impliceert dat het verschil door toeval verklaard kan worden. Aan deze subgroepanalyses verbinden we daarom geen conclusies.
- Langetermijnveiligheid
  - De mediane follow-upduur varieert in de verschillende onderzoeken tussen de 1,5 en 3,8 jaar. Dit is te kort om een uitspraak te doen over de langetermijnveiligheid. Zo is er bijvoorbeeld onduidelijkheid wat betreft het optreden van retinopathie (GLP-1-receptoragonisten) en maligniteiten (GLP-1-receptoragonisten, DPP-4-remmers).
- Overige overwegingen:
  - Er is slechts één (overigens wel groot) onderzoek per middel beschikbaar.
  - Alle onderzoeken zijn uitgevoerd door de farmaceutische industrie.

Gezien de bovenstaande aspecten is het wenselijk om de resultaten te bevestigen in nader effectiviteitsonderzoek en zijn definitieve conclusies over effectiviteit voorbarig.

Het is in dat geval relevanter om de effectiviteit te onderzoeken in vergelijking tot de nu gangbare bloedglucoseverlagende behandeling, in plaats van placebo, bij voorkeur in een populatie die beter aansluit bij de Nederlandse eerstelijns populatie.

### **Conclusie**

De veiligheidsonderzoeken met DPP-4-remmers, GLP-1-receptoragonisten en SGLT-2-remmers zijn geschikt om uitspraken te doen over de veiligheid van deze middelen op de korte en middellange termijn. Conclusies over eventuele effectiviteit zijn op basis van deze onderzoeken voorbarig.

## **4.5 Noot 71: Veiligheid van DPP-4-remmers**

### **Achtergrond**

Er zijn de laatste jaren meerdere groepen nieuwe bloeglucoseverlagende geneesmiddelen op de markt gekomen. Eén hiervan is de groep Dipeptidyl peptidase-4-remmers (DPP-4-remmers). Deze middelen remmen de afbraak van incretinehormonen door het enzym DPP-4, waardoor de plasmaconcentraties van onder andere glucagon-like peptide-1 (GLP-1) en glucagon dependent insulintropic peptide (GIP) stijgen. Dit resulteert in een glucoseafhankelijke verhoging van de insulinesecretie door de bètacellen en remming van de glucagonafgifte door de alfacellen.

In Nederland zijn anno december 2017 vier DPP-4-remmers op de markt: sitagliptine, linagliptine, saxagliptine en vildagliptine. Alogliptine is wel in Nederland geregistreerd, maar (nog) niet op de markt gebracht.

#### *Uitgangsvraag*

Leidt het gebruik van DPP-4 remmers tot meer sterfte (aan alle oorzaken en cardiovasculair), cardiovasculaire morbiditeit, pancreatitis, pancreascarcinoom, gastro-intestinale bijwerkingen en/of infecties dan placebo of andere bloedglucoseverlagende middelen?

#### *Uitkomstmaten*

- A Sterfte (aan alle oorzaken) (cruciaal)
- B Cardiovasculaire veiligheid (cruciaal)
  1. Cardiovasculaire sterfte
  2. Acuut coronair syndroom
  3. Beroerte
  4. Hartfalen
- C Pancreatitis (cruciaal)
- D Pancreascarcinoom (cruciaal)
- E Diarree (belangrijk)
- F Infecties (belangrijk)

#### **Methoden**

Er is een systematische literatuurzoekactie naar SR's, RCT's en observationeel onderzoek uitgevoerd in PubMed in april 2016.

#### **Resultaten**

De resultaten zijn hieronder per uitkomstmaat weergegeven. Voor de GRADE evidenceprofielen zie [tabel 38 en 39].

#### **A. STERFTE (AAN ALLE OORZAKEN)**

#### **Resultaten**

##### *Resultaat zoekactie*

De zoekactie leverde een relevant systematisch literatuuronderzoeken op [Rehman 2016]. De selectiecriteria van dit literatuuronderzoek zijn vermeld in [tabel 7]. De aanvullende search leverde geen RCT's op.

**Tabel 7 - Selectiecriteria gebruikt in de review van Rehman (2016) [Rehman 2016]**

Type onderzoeken	- RCT's (aantal patiënten ≥ 500 of gemiddelde follow-up duur ≥ 1 jaar)
Type patiënten	- Volwassenen met diabetes mellitus type 2
Type interventies	- DPP-4-remmers (al dan niet in combinatie met andere bloedglucoseverlagende middelen)
Type vergelijkingen	- Placebo (al dan niet in combinatie met andere bloedglucoseverlagende middelen)
Type uitkomstmaten	- Sterfte aan alle oorzaken - Cardiovasculaire sterfte - Myocardinfarct - Beroerte - Hartfalen (klinisch significant of opname in verband met hartfalen) - Nierinsufficiëntie (of verdubbeling van creatinewaarde) - Oogheelkundige ziekten (diabetische retinopathie, retinale bloeding, glasvochtbloeding) - Perifeer vaatlijden - Acute pancreatitis - Pancreascarcinoom - Ernstige bijwerkingen - Ernstige hypoglykemie

### Beschrijving onderzoeken

De meta-analyse van Rehman vormt de basis voor beantwoording deze uitgangsvraag. De auteurs van deze review zochten in de databases PubMed, CENTRAL en clinicaltrials.gov tot mei 2015 [Rehman 2016]. In deze meta-analyse werden 36 RCT's (n = 54.664) geïncludeerd waarin DPP-4-remmers werden vergeleken met placebo, al dan niet in combinatie met andere bloedglucoseverlagende middelen. De follow-upduur varieerde van 12 tot 156 weken.

Uitkomstmaten waren onder andere totale sterfte, cardiovasculaire sterfte, acuut coronair syndroom, beroerte en hartfalen.

Verreweg het grootste gewicht in de meta-analyse hadden drie grote cardiovasculaire veiligheidsonderzoeken (TECOS, EXAMINE en SAVOR-TIMI 53). De TECOS en EXAMINE zijn opgezet als non-inferioriteitsonderzoeken, de SAVOR-TIMI 53 niet. Vooraf is gedefinieerd wanneer naar superioriteit wordt gekeken (zie noot 70).

In deze meta-analyses werd per uitkomstmaat zowel naar alle RCT's tezamen gekeken, als naar alleen de drie cardiovasculaire veiligheidsonderzoeken tezamen.

### Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van bewijs was laag tot zeer laag.

Er werd afgewaardeerd op grond van:

- kwaliteit van bewijs: in enkele trials is er onduidelijkheid over de randomisatieprocedure.
- indirectheid van bewijs: de drie grote RCT's zijn verricht bij mensen met een cardiovasculaire voorgeschiedenis (één RCT), een recent acuut coronair syndroom (één RCT) of een cardiovasculaire voorgeschiedenis of cardiovasculaire risicofactor (één RCT).
- onnauwkeurigheid: zowel afname als klinisch relevante toename in betrouwbaarheidsinterval.
- publicatiebias: uitgevoerd door farmaceutische industrie.

### Uitkomsten

#### DPP-4-remmers vs. placebo

- *Sterfte (aan alle oorzaken)*: er waren geen verschillen tussen de behandelgroepen (kwaliteit van bewijs laag).

### Conclusie

DPP-4-remmers lijken niet te leiden tot een toename aan sterfte aan alle oorzaken in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs laag).

## B. CARDIOVASCULAIRE VEILIGHEID

### Resultaten

#### Resultaat zoekactie

De zoekactie leverde drie relevante systematische literatuuronderzoeken op [Rehman 2016, Kongwatharapong 2016, Li 2016a]. De selectiecriteria van deze literatuuronderzoeken zijn vermeld in [tabel 7 t/m 9]. De aanvullende search leverde geen RCT's op.

**Tabel 8 - Selectiecriteria gebruikt in de review van Kongwatharapong (2016) [Kongwatharapong 2016]**

Type onderzoeken	Gerandomiseerde trials
Type patiënten	Volwassenen met diabetes mellitus type 2; follow-upduur > 12 weken
Type interventies	DPP-4-remmers
Type vergelijkingen	- Placebo - Andere bloedglucoseverlagende middelen
Type uitkomstmaten	- Hartfalen

**Tabel 9 - Selectiecriteria gebruikt in de review van Li (2016) [Li 2016a]**

Type onderzoeken	Gerandomiseerde en niet-gerandomiseerde trials, cohortonderzoeken, patiëntcontroleonderzoeken
Type patiënten	Volwassenen met diabetes mellitus type 2; follow-upduur > 12 weken
Type interventies	DPP-4-remmers
Type vergelijkingen	- Placebo - Leefstijladviezen - Andere bloedglucoseverlagende middelen
Type uitkomstmaten	- Hartfalen - Ziekenhuisopname als gevolg van hartfalen

### Beschrijving onderzoeken

De meta-analyse van Rehman vormt de basis voor beantwoording van het deel van deze uitgangsvraag over cardiovasculaire sterfte, acuut coronair syndroom en beroerte [Rehman 2016]. Zie voor de beschrijving hiervan *paragraaf A*.

Voor de uitkomstmaat hartfalen wordt gebruikgemaakt van de systematische literatuuronderzoeken van Kongwatharapong (2016) en van Li (2016a) [Kongwatharapong 2016, Li 2016a].

In het literatuuronderzoek van Li et al. werden 43 RCT's (n = 68.775) en 12 observationele onderzoeken (n = 1.777.358, 3 patiëntcontroleonderzoeken en 9 cohortonderzoeken) geïnccludeerd waarin het voorkomen van hartfalen of ziekenhuisopname als gevolg van hartfalen bij patiënten met DM type 2 die DPP-4-remmers gebruiken werd onderzocht. DPP-4 remmers werden vergeleken met placebo (26 RCT's) of andere bloedglucoseverlagende middelen. De follow-upduur varieerde van 12 tot 206 weken (mediaan 52 weken).

In de 5 RCT's waarin de uitkomstmaat ziekenhuisopname als gevolg van hartfalen werd onderzocht, werden patiënten geïnccludeerd met DM type 2 én daarnaast: nierinsufficiëntie en cardiovasculaire ziekte of meerdere cardiovasculaire risicofactoren (1 RCT), hartfalen en een linkerventrieklejectiefractie < 40% (1 RCT), een recent acuut coronair syndroom (1 RCT), cardiovasculaire ziekte (1 RCT) of matige tot ernstige nierinsufficiëntie (1 RCT). In 4 van deze trials werden DPP-4-remmers vergeleken met placebo en in 1 RCT met placebo of glimepiride. De onderzochte DPP-4-remmers waren: saxagliptine (1 RCT) alogliptine (1 RCT), sitagliptine (1 RCT), linagliptine (1 RCT) en vildagliptine (1 RCT).

In het literatuuronderzoek van Kongwatharapong et al. werden 54 RCT's (n = 74.737) geïnccludeerd waarin het voorkomen van hartfalen (gedefinieerd als een klinisch significante episode al dan niet leidend tot ziekenhuisopname) bij volwassenen met DM type 2 die DPP-4-remmers gebruiken werd onderzocht. DPP-4-remmers werden vergeleken met placebo of andere bloedglucoseverlagende middelen. De follow-upduur varieerde van 12 tot 156 weken (mediane follow-upduur niet gerapporteerd).

Er werden subgroepanalyses verricht, onder andere naar het soort DPP-4-remmer en naar het uitgangsrisko op hartfalen bij aanvang van het onderzoek. Het uitgangsrisko op hartfalen was verhoogd indien de event rate in de controlegroep hoger was dan 2,16% per jaar.

Zie noot 70 voor de interpretatie van de cardiovasculaire veiligheidsonderzoeken, die in deze literatuuronderzoeken zijn geïnccludeerd.

### Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van bewijs voor de verschillende uitkomsten was laag tot zeer laag.

Er werd afgewaardeerd op grond van:

- Kans op vertekening: in enkele trials is er onduidelijkheid over de randomisatieprocedure.
- Indirectheid van bewijs: de drie grote RCTs zijn verricht bij mensen met een cardiovasculaire voorgeschiedenis (één RCT), een recent acuut coronair syndroom (één RCT) of een cardiovasculaire voorgeschiedenis of cardiovasculaire risicofactor (één RCT).
- Onnauwkeurigheid: bij meerdere uitkomstmaten zit zowel een afname als klinisch relevante toename in het betrouwbaarheidsinterval.
- Publicatiebias: uitgevoerd door farmaceutische industrie.
- Observationele onderzoeksopzet.

De systematische literatuuronderzoeken werden niet door de farmaceutische industrie gefinancierd; alle geïnccludeerde RCT's in de onderzoeken van Li et al. en Rehman et al. werden door de farmaceutische industrie gefinancierd of uitgevoerd; twee observationele onderzoeken werden door de farmaceutische industrie gefinancierd, zes observationele onderzoeken werden niet door de industrie gefinancierd en bij



vier observationele onderzoeken werd dit niet gerapporteerd. In het onderzoek van Kongwatcharapong wordt dit niet vermeld.

#### *Uitkomsten*

##### **DPP-4-remmers vs. placebo**

- *Cardiovasculaire sterfte*: er was geen verschil tussen de behandelgroepen (kwaliteit van bewijs laag).
- *Acuut coronair syndroom*: er was geen verschil tussen de behandelgroepen (kwaliteit van bewijs laag).
- *Beroerte*: er was geen verschil tussen de behandelgroepen (kwaliteit van bewijs laag).
- *Hartfalen*: er was geen verschil tussen de behandelgroepen (kwaliteit van bewijs laag).
- *Ziekenhuisopname als gevolg van hartfalen*: er was een niet-klinisch relevant verschil ten nadele van DPP-4-remmers (3 vs. 3,4%; OR 1,13; 95%-BI 1,00-1,26;  $p = 0,05$  absoluut verschil 8 per 1000 patiënten over 5 jaar) (kwaliteit van bewijs laag).

##### **DPP-4-remmers vs. controle (placebo, andere bloedglucoseverlagende middelen).**

- *Hartfalen*: er was geen verschil tussen de behandelgroepen (kwaliteit van bewijs zeer laag). Observationele onderzoeken in de meta-analyse van Li konden niet worden gepoold als gevolg van heterogeniteit. De resultaten van de onderzoeken kwamen overeen met de uitkomsten van de gerandomiseerde onderzoeken.
- *Ziekenhuisopname als gevolg van hartfalen*: pooling van twee observationele onderzoeken (één cohortonderzoek ( $n = 16.567$ , 614 events) en één patiëntcontroleonderzoek (824 cases, 9238 controles) toont geen verschil tussen sitagliptinegebruik en geen medicatie (OR 1,41; 95%-BI 0,95-2,09). Pooling van 6 observationele onderzoeken waarin DPP-4-remmers met andere medicatie (sulfonylureumderivaten, pioglitazon, andere (niet-gespecificeerde) medicatie) werd vergeleken, toonde dat gebruik van DPP-4-remmers geassocieerd was met een verlaagd risico op ziekenhuisopname in verband met hartfalen (OR 0,85; 95%-BI 0,74-0,97; kwaliteit van bewijs zeer laag).

##### **DPP-4-remmers vs. andere bloedglucoseverlagende middelen**

- *Hartfalen*: er was geen verschil tussen de behandelgroepen (kwaliteit van bewijs laag).

##### **DPP-4-remmers vs. controle - laag uitgangsriscico op hartfalen bij aanvang onderzoek**

- *Hartfalen*: er was geen verschil tussen de behandelgroepen (51 RCT's;  $n = 38.194$ ; RR 0,931; 95%-BI 0,699 tot 1,241; kwaliteit van bewijs zeer laag).

##### **DPP-4-remmers vs. controle - hoog uitgangsriscico op hartfalen bij aanvang onderzoek**

- *Hartfalen*: er was geen verschil tussen de behandelgroepen (3 RCT's;  $n = 36.543$ ; RR 1,136; 95%-BI 0,974 tot 1,324; kwaliteit van bewijs laag).

##### **Saxagliptine vs. controle (placebo, andere bloedglucoseverlagende middelen)**

- *Hartfalen*: er was een niet-klinisch relevant verhoogd risico van saxagliptine ten opzichte van controle (9 RCT's;  $n = 21.888$ ; RR 1,215; 95%-BI 1,028 tot 1,437; kwaliteit van bewijs laag).
- *Ziekenhuisopname als gevolg van hartfalen*: er was een klinisch relevante toename van het risico op ziekenhuisopname als gevolg van hartfalen bij saxagliptine ten opzichte van placebo (1 RCT;  $n = 16.492$ ; 3,5 vs. 2,8%; HR 1,27; 95%-BI 1,07-1,51; NNH 143; kwaliteit van bewijs laag).

##### **Alogliptine vs. controle (placebo, andere bloedglucoseverlagende middelen)**

- *Hartfalen*: er was geen verschil tussen de behandelgroepen (9 RCT's;  $n = 12.547$ ; RR 1,174; 95%-BI 0,904 tot 1,523; kwaliteit van bewijs zeer laag).

##### **Sitagliptine vs. controle (placebo, andere bloedglucoseverlagende middelen)**

- *Hartfalen*: er was geen verschil tussen de behandelgroepen (19 RCT's;  $n = 27.539$ ; RR 1,009; 95%-BI 0,848 tot 12,00; kwaliteit van bewijs zeer laag).

#### **Conclusie**

- DPP-4-remmers lijken niet te leiden tot een toename in sterfte aan cardiovasculaire oorzaken, acuut coronair syndroom, beroerte en hartfalen in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs laag; bij patiënten met een verhoogd cardiovasculair risico is de kwaliteit van bewijs voor acuut coronair syndroom en beroerte redelijk).
- Saxagliptine lijkt de kans op hartfalen enigszins te verhogen (kwaliteit van bewijs laag; bij patiënten met een verhoogd cardiovasculair risico is de kwaliteit van bewijs redelijk).
- Saxagliptine lijkt de kans op ziekenhuisopname als gevolg van hartfalen te kunnen verhogen (kwaliteit van bewijs laag; bij patiënten met een verhoogd cardiovasculair risico is de kwaliteit van bewijs redelijk).

## C. PANCREATITIS

### Resultaten

#### Resultaat zoekactie

De zoekactie leverde twee relevante systematische literatuuronderzoeken op [Rehman 2016, Li 2014]. De selectiecriteria van deze literatuuronderzoeken zijn vermeld in [tabel 7 en 10]. De aanvullende search leverde geen RCT's op. Wel werd een relevant cohortonderzoek gevonden [Azoulay 2016a].

**Tabel 10 - Selectiecriteria gebruikt in de review van Li (2014) [Li 2014]**

Type onderzoeken	Gerandomiseerde en niet-gerandomiseerde trials, cohortonderzoeken, patiëntcontroleonderzoeken
Type patiënten	Volwassenen met diabetes mellitus type 2; follow-upduur > 12 weken
Type interventies	DPP-4-remmers of GLP-1-agonisten
Type vergelijkingen	- Placebo - Leefstijladviezen - Andere bloedglucoseverlagende middelen
Type uitkomstmaten	- Pancreatitis

#### Beschrijving onderzoeken

In het literatuuronderzoek van Li et al. werden 55 RCT's (n = 33.350) en 5 observationele onderzoeken (n = 320.289, 3 retrospectieve cohortonderzoeken en 2 patiëntcontroleonderzoeken) geïncludeerd waarin het voorkomen van pancreatitis bij patiënten met DM type 2 die DPP-4-remmers of GLP-1-agonisten gebruiken werd gerapporteerd. In 26 RCT's werden DPP-4-remmers onderzocht, in 27 RCT's GLP-1-agonisten en in 2 RCT's beide middelen. DPP-4-remmers werden vergeleken met placebo, metformine, sulfonylureumderivaat, SGLT-2-remmer, voglibose, of pioglitazon. De follow-upduur varieerde van 12 tot 234 weken. In geen van de onderzoeken werd toegelicht op grond van welke criteria de diagnose pancreatitis werd gesteld.

In de meta-analyse van Rehman et al. werden 36 RCT's (n = 54.664) geïncludeerd waarin DPP-4-remmers werden vergeleken met placebo, al dan niet in combinatie met andere bloedglucoseverlagende middelen. De follow-upduur varieerde van 12 tot 156 weken. In acht RCT's werden gevallen van acute pancreatitis gerapporteerd. Verreweg het grootste gewicht in de meta-analyse hadden drie grote cardiovasculaire veiligheidsonderzoeken (TECOS, EXAMINE en SAVOR-TIMI 53), zie noot 70. In deze meta-analyses werd per uitkomstmaat zowel naar alle RCT's tezamen gekeken, als naar alleen de drie cardiovasculaire veiligheidsonderzoeken tezamen.

In het retrospectieve cohortonderzoek van Azoulay et al. werd een cohort patiënten (n = 1.532.513) die in de periode 1 januari 2007 tot 30 juni 2013 met bloedglucoseverlagende middelen is gestart, gevolgd tot 30 juni 2014. Het optreden van acute pancreatitis ten tijde van behandeling met GLP-1-receptoragonisten en/of DPP-4-remmers werd vergeleken met behandeling met minstens twee orale bloedglucoseverlagende middelen (metformine, sulfonylureumderivaten, thiazolidinedionen, metglitinides, insuline). Door middel van een genest patiëntcontroleonderzoek werd elk geval van pancreatitis (waarvoor ziekenhuisopname) met maximaal twintig controles gematcht. De gemiddelde follow-upduur bedroeg 2,3 jaar.

#### Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van bewijs voor de verschillende uitkomsten was laag tot zeer laag.

Er werd afgewaardeerd op grond van:

- Kans op vertekening: in enkele trials is er onduidelijkheid over de randomisatieprocedure.
- Indirectheid van bewijs: de drie grote RCT's zijn verricht bij mensen met een cardiovasculaire voorgeschiedenis (één RCT), een recent acuut coronair syndroom (één RCT) of een cardiovasculaire voorgeschiedenis of cardiovasculaire risicofactor (één RCT).
- Onnauwkeurigheid: bij meerdere uitkomstmaten zit zowel een afname als klinisch relevante toename in het betrouwbaarheidsinterval.
- Publicatiebias: uitgevoerd door farmaceutische industrie.
- Observationele onderzoeksopzet: bij de uitkomsten in het onderzoek van Azoulay et al. werd afgewaardeerd op grond van de retrospectieve en observationele onderzoeksopzet.

Het systematische literatuuronderzoek werd niet door de farmaceutische industrie gefinancierd; alle geïnccludeerde RCT's werden gefinancierd door de farmaceutische industrie; de observationele onderzoeken niet (n = 4) of dit werd niet gerapporteerd (n = 1). Het onderzoek van Azoulay werd niet gefinancierd door de farmaceutische industrie.

#### *Uitkomsten*

##### **DPP-4-remmer vs. placebo**

- *Pancreatitis*: er was een klinische relevant verhoogd risico op acute pancreatitis ten tijde van gebruik van DPP-4-remmers ten opzichte van placebo (RR 1,57; 95%-BI 1,03 tot 2,39; follow-upduur 12-156 weken; NNH 2000 (per mediane follow-upduur, niet gerapporteerd); RR 1,79; 95%-BI 1,13 tot 2,81; absolute risicoverschil 0,13%; follow-upduur 78-156 weken; NNH 833 (per mediane follow-upduur, niet gerapporteerd) (kwaliteit van bewijs laag).

##### **DPP-4-remmer vs. controle (placebo, andere bloedglucoseverlagende middelen of leefstijlinterventie)**

- *Pancreatitis*:
  - *Li et al.* In de gerandomiseerde onderzoeken was er geen verschil tussen de behandelgroepen (kwaliteit van bewijs laag). In twee retrospectieve cohortonderzoeken (n= 38.615 en n = 5560) en één patiëntcontrole-onderzoek (n = 2538) werd geen verhoogd risico op pancreatitis ten tijde van gebruik van DPP-4-remmers gevonden (kwaliteit van bewijs zeer laag). Eén patiëntcontroleonderzoek (n = 2538) toonde een significante toename van de kans voor opname in verband met acute pancreatitis ten tijde van gebruik van sitagliptine of exenatide (GLP-1-agonist) (gebruik afgelopen 2 jaar vs. geen gebruik: OR 2,07; 95%-BI 1,36-3,13; gebruik binnen 30 dagen voorafgaand aan event vs. geen gebruik: OR 2,24; 95%-BI 1,36 tot 3,68; kwaliteit van bewijs zeer laag).
  - *Azoulay et al.* In vergelijking tot het gebruik van minstens twee andere orale bloedglucoseverlagende middelen leidt behandeling met DPP-4-remmers niet tot een verhoogde kans op acute pancreatitis (HR 1,09; 95%-BI 0,86 tot 1,22; kwaliteit van bewijs laag).

#### **Conclusie**

- DPP-4-remmers lijken de kans op acute pancreatitis niet te verhogen in vergelijking tot andere bloedglucoseverlagende middelen (kwaliteit van bewijs laag).
- DPP-4-remmers lijken gepaard te gaan met een verhoogde kans op acute pancreatitis in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs laag).

## **D. PANCREASCARCINOOM**

### **Resultaten**

#### *Resultaat zoekactie*

De zoekactie leverde een relevante systematisch literatuuronderzoek op [Rehman 2016]. De selectiecriteria van dit literatuuronderzoeken zijn vermeld in [tabel 7]. De aanvullende search leverde geen RCT's op. Wel werden drie relevante cohortonderzoek gevonden [Azoulay 2016b, Knapen 2016, Tseng 2016a].

Twee oudere observationele onderzoeken [Funch 2014, Gokhale 2014] bevestigen de resultaten van het systematische literatuuronderzoek (geen associatie). In verband met de methodologische beperkingen worden deze onderzoeken hier niet besproken.

#### *Beschrijving onderzoeken*

Rehman et al.: zie paragraaf A.

In het retrospectieve cohortonderzoek van Azoulay et al. werd een cohort patiënten (n = 972.384), dat in de periode 1 januari 2007 tot 30 juni 2013 met bloedglucoseverlagende middelen is gestart, gevolgd. Het optreden van pancreascarcinoom ten tijde van behandeling met incretines werd vergeleken met behandeling met sulfonylureumderivaten. De mediane follow-upduur varieerde van 1,3 tot 2,8 jaar, maximaal 8 jaar. Door middel van een nested case-control opzet (om recall bias tegen te gaan) werd elk geval van pancreascarcinoom (n = 1221) met twintig controles gematcht.

In het retrospectieve cohortonderzoek van Knapen et al. werden 182.428 patiënten die minstens één oraal bloedglucoseverlagend middel gebruiken gematcht met controlepatiënten zonder diabetes mellitus. Patiënten die GLP-1-receptoragonisten of DPP-4-remmers gebruikten werden vergeleken met controlepatiënten zonder diabetes en patiënten die andere orale antidiabetica gebruiken. De gemiddelde follow-upduur was 4,1 jaar.

Tseng verrichte een retrospectieve cohortanalyse waarbij de volwassenen met nieuw gediagnosticeerde diabetes tussen 1999 en 2010 uit de National Health Insurance Database van Taiwan werden geselecteerd. Het voorkomen van pancreascarcinoom bij patiënten die sitagliptine gebruikten (n = 71.137) werd vergeleken met volwassenen die nooit sitagliptine gebruikten (n = 933.046) in de periode tot en met 31 december 2011.

#### *Kwaliteit van bewijs*

Er werd afgewaardeerd op grond van:

- Indirectheid van bewijs: de drie grote RCTs zijn verricht bij mensen met een cardiovasculaire voorgeschiedenis (één RCT), een recent acuut coronair syndroom (één RCT) of een cardiovasculaire voorgeschiedenis of cardiovasculaire risicofactor (één RCT).
- Onnauwkeurigheid: bij meerdere uitkomstmaten zit zowel een afname als klinisch relevante toename in het betrouwbaarheidsinterval.
- Publicatiebias: uitgevoerd door farmaceutische industrie.
- Observationale onderzoeksopzet: bij de uitkomsten in de onderzoeken van Azoulay, Knapen en Tseng werd afgewaardeerd op grond van de retrospectieve en observationale onderzoeksopzet.

*Azoulay, Knapen en Tseng*: de kwaliteit van bewijs voor de uitkomst pancreascarcinoom is (zeer) laag, als gevolg van de observationele onderzoeksopzet en methodologische beperkingen. Deze onderzoeken werden niet gefinancierd door de farmaceutische industrie.

#### *Uitkomsten*

##### **DPP-4-remmers vs. placebo**

- *Pancreascarcinoom*:
  - *Rehman et al.* Er was geen verschil tussen de behandelgroepen (kwaliteit van bewijs laag).

##### **DPP-4-remmers vs. sulfonylureumderivaten**

- *Pancreascarcinoom*:
  - *Azoulay et al.* Er was geen verschil tussen de groepen (HR 1,02; 95%-BI 0,84 tot 1,24; kwaliteit van bewijs zeer laag).

##### **DPP-4-remmers vs. andere bloedglucoseverlagende middelen**

- *Pancreascarcinoom*:
  - *Knapen et al.* In vergelijking tot gebruik met andere bloedglucoseverlagende middelen leidt gebruik van DPP-4-remmers mogelijk tot een verhoogd risico op pancreascarcinoom: HR (gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht 1,84; 95%-BI 1,24 tot 2,73) en HR (gecorrigeerd voor onder andere ziekte duur en -ernst, alcoholgebruik, BMI, HBA<sub>1c</sub> en roken 1,43; 95%-BI 0,96 tot 2,13; kwaliteit van bewijs zeer laag).
  - *Tseng et al.* De incidentie van pancreascarcinoom was hoger bij patiënten die sitagliptine gebruikten vs. patiënten die geen sitagliptine gebruikten (incidentie 73,7 resp 55,0 per 100.000 persoonsjaren; HR 1,40; 95%-BI 1,13 tot 1,75). Dit risico is verhoogd bij een cumulatieve dosis < 33.700 mg en niet meer significant bij een hogere cumulatieve dosis (kwaliteit van bewijs zeer laag).

#### **Conclusie**

Het is onzeker of DPP-4-remmers de kans op pancreascarcinoom verhogen (kwaliteit van bewijs zeer laag).

#### **E. DIARREE**

#### **Resultaten**

##### *Resultaat zoekactie*

De zoekactie leverde twee relevante systematische literatuuronderzoeken op [Zhao 2014, Maruthur 2016/Bolen 2016]. De selectiecriteria van deze literatuuronderzoeken zijn vermeld in [tabel 6 en 11]. De aanvullende search leverde geen RCT's op.

**Tabel 11 - Selectiecriteria gebruikt in de review van Zhao (2014) [Zhao 2014]**

Type onderzoeken	Gerandomiseerde en niet-gerandomiseerde trials
Type patiënten	Volwassenen met diabetes mellitus type 2
Type interventies	Sitagliptine, behandelduur > 12 weken
Type vergelijkingen	- Placebo
Type uitkomstmaten	- Diarree - HbA <sub>1c</sub> -daling - Nuchtere glucosewaarde

### Beschrijving onderzoeken

In het literatuuronderzoek van Zhao et al. werden veertien RCT's (n = 5609) geïncludeerd waarin het voorkomen van diarree bij patiënten met DM type 2 die sitagliptine gebruiken werd vergeleken met het voorkomen van diarree bij patiënten die placebo gebruiken. De behandelduur varieerde van 12 tot 54 weken. De uitkomstmaat diarree werd niet gedefinieerd.

In het literatuuronderzoek van Marathur et al. / Bolen et al. zijn zes RCT's (n = 5842) geïncludeerd waarin het voorkomen van diarree bij metformine in vergelijking tot DPP-4-remmers werd onderzocht. Daarnaast waren er twee RCT's (n = 653) waarin het voorkomen van diarree werd onderzocht bij gebruik van thiazolidinedionen in vergelijking tot DPP-4-remmers. Er was één RCT (n = 820) waarin DPP-4-remmers met GLP-1-receptoragonisten werden vergeleken en vier RCT's (n = 4760) waarin de combinatie metformine + sulfonyleureumderivaten met de combinatie metformine + DPP-4-remmers werd onderzocht.

### Kwaliteit van bewijs

Zhao et al. De kwaliteit van bewijs was voor de uitkomstmaat diarree laag. Er werd afgewaardeerd op grond van kans op vertekening en onnauwkeurigheid van de resultaten. Het literatuuronderzoek werd niet gefinancierd door de farmaceutische industrie; de financiering van de geïncludeerde RCT's werd niet beschreven.

Marathur et al. / Bolen et al. De kwaliteit van bewijs voor de verschillende vergelijkingen varieerde van laag tot hoog. Er werd afgewaardeerd op grond van inconsistentie en onnauwkeurigheid van de resultaten. Het systematische literatuuronderzoek werd niet door de farmaceutische industrie gefinancierd; de RCT's werden gefinancierd door de farmaceutische industrie.

### Uitkomsten

#### Sitagliptine vs. placebo

- *Diarree*: er was geen verschil in het optreden van diarree tussen sitagliptine en placebo (kwaliteit van bewijs laag).

#### DPP-4-remmers vs. andere bloedglucoseverlagende middelen

- *Diarree*: DPP-4-remmers gingen significant minder vaak gepaard met diarree in vergelijking tot metformine (6 RCT's; n = 5842; OR 0,38; 95%-BI 0,18 tot 0,83; kwaliteit van bewijs hoog). Er waren geen verschillen tussen de DPP-4-remmers en respectievelijk sulfonyleureumderivaten (2 RCT's; n = 653) en thiazolidinedionen (2 RCT's; n = 1031; kwaliteit van bewijs laag).

#### Metformine + DPP-4-remmers vs. metformine + sulfonyleureumderivaten

- *Diarree*: er was geen significant verschil tussen de behandelgroepen (4 RCT's; n = 4760; kwaliteit van bewijs redelijk).

### Conclusie

- Sitagliptine lijkt de kans op diarree niet te verhogen in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs laag).
- De kans op diarree bij gebruik van DPP-4-remmers is waarschijnlijk even groot als bij sulfonyleureumderivaten (kwaliteit van bewijs redelijk).
- DPP-4-remmers gaan minder vaak gepaard met diarree dan metformine (kwaliteit van bewijs hoog).

## F. INFECTIES

### Resultaten

#### Resultaat zoekactie

De zoekactie leverde een relevant systematisch literatuuronderzoek op [Yang 2016]. De selectiecriteria van dit literatuuronderzoek zijn vermeld in [tabel 12]. De aanvullende search leverde geen RCT's op.

**Tabel 12 - Selectiecriteria gebruikt in de review van Yang (2016) [Yang 2016]**

Type onderzoeken	Gerandomiseerde trials
Type patiënten	Volwassenen met diabetes mellitus type 2
Type interventies	DPP-4-remmer, behandelduur > 12 weken
Type vergelijkingen	- Placebo - Andere orale bloedglucoseverlagende middelen (sulfonylureumderivaten, metformine, thiazolidinedionen, alfa-glucosidaseremmer)
Type uitkomstmaten	- Infecties (influenza, nasofaryngitis, sinusitis, faryngotonsillitis, faryngitis, bronchitis, luchtweginfectie, bovensteluchtweginfectie, lageluchtweginfectie, pneumonie, gastro-enteritis, urineweginfectie, bacteriële pyelonefritis, verslechtering van chronische pyelonefritis, cystitis, prostatitis, verhoogd aantal bacteriën in urine, hepatitis, cholecystitis, appendicitis, virale infectie, anaal abces, huidulcus, tinea pedis, cellulitis, virale pericarditis, clostridiuminfectie, stafylokokkenwondinfectie, E. coli bacteriëmie, sepsis, infectie)

#### Beschrijving onderzoeken

In het systematische literatuuronderzoek van Yang et al. werden 74 RCT's geïncludeerd waarin het voorkomen van infecties bij patiënten met DM type 2 die DPP-4-remmers gebruiken, werd vergeleken met patiënten die placebo of andere orale bloedglucoseverlagende middelen gebruiken. De follow-upduur varieerde van 12 tot 104 weken. De mediane follow-upduur werd niet gerapporteerd. Over de ernst van de infecties en de definiëring van de infecties werd niet gerapporteerd.

#### Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van bewijs is laag tot redelijk.

Er werd afgewaardeerd in verband met:

- kans op vertekening: niet in alle trials werden patiënten, behandelaars en/of effectbeoordelaars geblindeerd.
- onnauwkeurigheid van de resultaten: brede betrouwbaarheidsintervallen.

Eventuele financiering of uitvoering door de farmaceutische industrie van het systematische literatuuronderzoek en de geïncludeerde RCT's werd niet gerapporteerd.

#### Uitkomsten

##### DPP-4-remmers vs. placebo

- *Infecties*. Er was geen verschil tussen de behandelgroepen (kwaliteit van bewijs redelijk).

##### DPP-4-remmers vs. andere bloedglucoseverlagende middelen

- *Infecties*. Er waren geen verschillen tussen de DPP-4-remmers en respectievelijk metformine (6 RCT's; n = 2837), sulfonylureumderivaten (10 RCT's; n = 10.775), thiazolidinedionen (7 RCT's; n = 5090) en alfa-glucosidaseremmers (2 RCT's; n = 1066) (kwaliteit van bewijs laag).

##### DPP-4-remmers vs. placebo of andere bloedglucoseverlagende middelen

- *Luchtweginfecties*. Er was geen verschil tussen de behandelgroepen (kwaliteit van bewijs redelijk).
- *Urineweginfecties*. Er was geen verschil tussen de behandelgroepen (kwaliteit van bewijs laag).
- *Gastro-intestinale infecties*. Er was geen verschil tussen de behandelgroepen (kwaliteit van bewijs laag).

##### Alogliptine/linagliptine/sitagliptine/saxagliptine/vildagliptine vs. placebo

- *Infecties*. Er werden geen verschillen gevonden voor de vergelijkingen waarin de afzonderlijke DPP-4-remmers alogliptine (6 RCT's; n = 3528), linagliptine (9 RCT's; n = 3670), saxagliptine (12 RCT's; n = 22.278), sitagliptine (14 RCT's; n = 5688) en vildagliptine (13 RCT's; n = 4110) met placebo werden vergeleken. (kwaliteit van bewijs laag).

## Conclusie

DPP-4-remmers lijken de kans op infecties niet te verhogen in vergelijking tot placebo of andere bloedglucoseverlagende middelen (kwaliteit van bewijs redelijk).

## Overkoepelende conclusie veiligheid van DPP-4-remmers

DPP-4-remmers lijken niet te leiden tot een toename aan sterfte aan alle oorzaken, sterfte aan cardiovasculaire oorzaken, acuut coronair syndroom, beroerte, hartfalen, diarree en infecties in vergelijking tot placebo of andere bloedglucoseverlagende middelen. Wel zijn er aanwijzingen dat de kans op ziekenhuisopname in verband met hartfalen (bij gebruik van saxagliptine) en op pancreatitis bij patiënten met een cardiovasculaire aandoening of risicofactoren hiervoor (de populatie waarin dit onderzocht is) verhoogd is. Het is onzeker of DPP-4-remmers de kans op pancreascarcinoom verhogen.

## 4.6 Noot 72: DPP-4-remmers: plaatsbepaling stap 2 van de behandeling

### Achtergrond

Als patiënten met leefstijladvies en metformine niet de gewenste verlaging van het HbA<sub>1c</sub> bereiken, kan een tweede bloedglucoseverlagend middel worden toegevoegd. Momenteel wordt daarvoor de voorkeur gegeven aan een sulfonylureumderivaat, in het bijzonder gliclazide. Er zijn de laatste jaren meerdere groepen geneesmiddelen op de markt gekomen die hiervoor ook in aanmerking komen. Eén hiervan is de groep DPP-4-remmers.

### Uitgangsvraag

Wat is de optimale behandeling van personen met DM type 2 die met alleen metformine de HbA<sub>1c</sub>-streefwaarde niet bereiken: toevoeging van een sulfonylureumderivaat of een DPP-4-remmer?

*Vergelijking: metformine + DPP-4-remmer versus metformine + sulfonylureumderivaat.*

### Uitkomstmaten

- Sterfte (aan alle oorzaken) (cruciaal)
- Cardiovasculaire sterfte (cruciaal)
- Acuut coronair syndroom (cruciaal)
- Beroerte (cruciaal)
- Microvasculaire morbiditeit (cruciaal)
- Verandering HbA<sub>1c</sub> (belangrijk)
- Gewichtsverandering (belangrijk)
- Kwaliteit van leven (cruciaal)
- Hypoglykemie (belangrijk)
- Ziekenhuisopnames (belangrijk)
- Overige bijwerkingen (zie ook noot 71)

### Methoden

Er is een systematische literatuurzoekactie naar RCT's en SR's uitgevoerd in PubMed in april 2016.

### Resultaten

#### Resultaat zoekactie

De zoekactie leverde één relevant systematisch literatuuronderzoek op. Dit was een Evidence Report van de Agency for Healthcare Research and Quality en is gepubliceerd als een peer-reviewed artikel [Maruthur 2016], maar ook als een uitgebreid, vrij toegankelijk rapport op internet [Bolen 2016]. De selectiecriteria van dit literatuuronderzoek zijn vermeld in [tabel 6]. Een aanvullende search na de zoekdatum van dit literatuuronderzoek leverde geen nieuwe RCT's op.

#### Beschrijving onderzoeken

In het literatuuronderzoek van Maruthur et al. / Bolen et al. zochten de auteurs in de databases MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials en EMBASE tot december 2015. Er werden 204 onderzoeken geïncludeerd (81% RCT's en 19% observationele onderzoeken). In dit literatuuronderzoek werden de effectiviteit en veiligheid van verschillende soorten monotherapie (thiazolidinedionen, metformine, sulfonylureumderivaten, DPP-4-remmers, SGLT-2-remmers en GLP-1-receptoragonisten) ten opzichte van elkaar bij volwassenen met DM type 2 vergeleken. Daarnaast werd monotherapie met

metformine en metformine in combinatie met een ander oraal bloedglucoseverlagend middel met elkaar vergeleken. Ten slotte werden verschillende combinatietherapieën (in aanvulling op metformine) met elkaar vergeleken. Voor deze uitkomstvraag is alleen de laatste vergelijking relevant. Voor deze vergelijking werden elf RCT's geïnccludeerd. De andere vergelijkingen worden hier buiten beschouwing gelaten. Onderzoeken waarin eventuele aanvullende bloedglucoseverlagende medicatie niet werd gespecificeerd en placebogecontroleerde onderzoeken werden geëxcludeerd. De onderzochte uitkomstmaten waren totale sterfte, cardiovasculaire en cerebrovasculaire sterfte en morbiditeit, microvasculaire morbiditeit (retinopathie, neuropathie, nefropathie), verandering HbA<sub>1c</sub>, gewichtsverandering en bijwerkingen. Hypoglykemie werd onderverdeeld in mild, matig en ernstig; dit werd echter niet gedefinieerd.

#### *Kwaliteit van bewijs*

De kwaliteit van bewijs voor de uitkomstmaten in het literatuuronderzoek van Maruthur varieerde van laag tot hoog. Er werd afgewaardeerd op grond van kans op vertekening, onnauwkeurigheid van de resultaten en inconsistentie.

Alle RCT's naar DPP-4-remmers die geïnccludeerd zijn in het systematische literatuuronderzoek van Marathur zijn (mede) gefinancierd door de farmaceutische industrie, in één RCT werd dit niet gerapporteerd. Het systematische literatuuronderzoek werd niet gefinancierd door de farmaceutische industrie.

#### *Uitkomsten*

Voor het GRADE evidenceprofiel zie [tabel 37].

- *Sterfte (aan alle oorzaken):*
  - Follow-up < 1 jaar: er waren onvoldoende gegevens (door beperkte gegevens en zeer lage kwaliteit van bewijs werden de onderzoeken niet gepoold (2 RCT's; n = 1755)).
  - Follow-up 2 jaar: er was geen verschil tussen de groepen (5 RCT's; n= 6693; kwaliteit van bewijs laag). Één retrospectief observationeel onderzoek (n = 47.433) toonde een verlaagde sterfte in de groep die DPP-4-remmers gebruikte in vergelijking tot de groep die sulfonylureumderivaten gebruikte (mediane follow-upduur 2,1 jaar; RR 0,65; 95%-BI 0,54 tot 0,80).
- *Cardiovasculaire sterfte*
  - Follow-up < 1 jaar: er waren onvoldoende gegevens (2 RCT's, events niet in alle behandelgroepen gerapporteerd).
  - Follow-up 2 jaar: er was geen verschil tussen de behandelgroepen (4 RCT's; n = 5292) (kwaliteit van bewijs laag).
- *Acuut coronair syndroom:* er was geen verschil tussen de behandelgroepen (3 RCT's; n = 4470; follow-up 2 jaar; kwaliteit van bewijs laag).
- *Beroerte:* er waren onvoldoende gegevens om te poolen. In 1 RCT trad een herseninfarct bij 0 vs. 0,5% van de patiënten op en niet-fatale beroerte incl. TIA bij 0,4 vs. 1,4% van de patiënten; RR 0,27 (95%-BI 0,08 tot 0,97) ten gunste van DPP-4-remmers. In 1 RCT kwam bij 1 patiënt (0,2%) een TIA voor in de SU-groep, terwijl in de DPP-4-remmergroep er geen TIA werd gemeld. In 1 RCT waren er geen verschillen tussen de groepen.
- *Microvasculaire morbiditeit:* geen van de geïnccludeerde onderzoeken rapporteerde over deze uitkomstmaat.
- *Verandering HbA<sub>1c</sub>:*
  - Follow-up < 1 jaar: er was geen verschil tussen de behandelgroepen (4 RCT's; n = 3300; kwaliteit van bewijs laag).
  - Follow-up 2 jaar: er was geen verschil tussen de behandelgroepen (5 RCT's; n = 7270; kwaliteit van bewijs laag).
- *Gewichtsverandering:*
  - Follow-up < 1 jaar: het verschil in gewichtsverandering was ten gunste van de DPP-4-remmergroep (5 RCT's; n = 2967; MD 2,1 kg; 95%-BI 1,8-2,3; kwaliteit van bewijs hoog). Dit verschil is niet klinisch relevant.
  - Follow-up 2 jaar: het verschil in gewichtsverandering was ten gunste van de DPP-4-remmergroep (5 RCT's; n = 5631; MD 2,4 kg; 95%-BI 1,9-2,9; kwaliteit van bewijs laag). Dit verschil was niet klinisch relevant.
- *Kwaliteit van leven:* deze uitkomstmaat werd niet beschreven door het te kleine aantal onderzoeken dat rapporteerde over deze uitkomstmaat en heterogeniteit in vragenlijsten.
- *Hypoglykemie:* voor zowel de combinatie milde, matige en totale hypoglykemie als alleen ernstige hypoglykemie (niet gedefinieerd) werd een klinisch relevant verschil aangetoond ten gunste van DPP-



4-remmers, zowel op de korte termijn (follow-upduur 12-52 weken) als na 2 jaar. De OR's variëren tussen 0,03 en 0,19 (kwaliteit van bewijs hoog).

- *Ziekenhuisopnames*: deze uitkomstmaat werd niet beschreven.

### Conclusie

Op basis van directe vergelijkingen:

- Er lijken geen klinisch relevante verschillen te zijn in effectiviteit (cardiovasculaire sterfte en morbiditeit, HbA<sub>1c</sub>-daling) tussen metformine en een DPP-4-remmer enerzijds en metformine en een sulfonylureumderivaat anderzijds (kwaliteit van bewijs laag).
- De combinatie metformine en een DPP-4-remmer resulteert waarschijnlijk in een klein gunstig, maar niet klinisch relevant verschil op gewichtstoename in vergelijking tot de combinatie metformine en een sulfonylureumderivaat (kwaliteit van bewijs laag/hog, afhankelijk van follow-upperiode).
- De combinatie metformine en een DPP-4-remmer resulteert in een grote vermindering van de kans op hypoglykemie in vergelijking tot de combinatie metformine en een sulfonylureumderivaat (kwaliteit van bewijs hoog).
- Het is niet onderzocht hoe DPP-4-remmers zich verhouden ten opzichte van sulfonylureumderivaten (beide in combinatie met metformine) op de uitkomstmaten microvasculaire morbiditeit, ziekenhuisopnames, kwaliteit van leven.

## 4.7 Noot 73: DPP-4-remmers: plaatsbepaling stap 3 van de behandeling

### Achtergrond

Als patiënten met metformine en een sulfonylureumderivaat niet de gewenste verlaging van het HbA<sub>1c</sub> bereiken, kan als derde stap worden gestart met (middel)langwerkende insuline (bij voorkeur NPH-insuline). Er zijn de laatste jaren meerdere groepen geneesmiddelen op de markt gekomen die hiervoor ook in aanmerking komen. Eén hiervan is de groep DPP-4-remmers.

Indien een patiënt start met eenmaal daags insuline, kan het sulfonylureumderivaat gecontinueerd blijven, maar ook gestaakt worden. Bij de vergelijking tussen insuline en DPP-4-remmers zijn dan ook zowel de combinaties met alleen metformine, als met metformine plus een sulfonylureumderivaat relevant.

### Uitgangsvraag

Wat is de optimale behandeling van personen met DM type 2 die met metformine en een sulfonylureumderivaat de HbA<sub>1c</sub>-streefwaarde niet bereiken: toevoeging van eenmaal daags (middel) langwerkende insuline of een DPP-4-remmer?

*Vergelijking: metformine (+ sulfonylureumderivaat) + 1 dd insuline versus metformine (+ sulfonylureumderivaat) + DPP-4-remmer.*

### Uitkomstmaten

- Sterfte (aan alle oorzaken) (cruciaal)
- Cardiovasculaire sterfte (cruciaal)
- Acut coronair syndroom (cruciaal)
- Beroerte (cruciaal)
- Microvasculaire morbiditeit (cruciaal)
- Verandering HbA<sub>1c</sub> (belangrijk)
- Gewichtsverandering (belangrijk)
- Kwaliteit van leven (cruciaal)
- Hypoglykemie (belangrijk)
- Ziekenhuisopnames (belangrijk)
- Overige bijwerkingen (zie ook noot 71)

### Methoden

Er is een systematische literatuurzoekactie naar RCT's en SR's uitgevoerd in PubMed in april 2016.

## Resultaten

### Resultaat zoekactie

De zoekactie leverde een systematisch literatuuronderzoek [Tricco 2014] en een netwerk meta-analyse [Palmer 2016] op. De selectiecriteria van deze literatuuronderzoeken zijn vermeld in [tabel 5 en 13].

**Tabel 13 - Selectiecriteria gebruikt in de review van Tricco 2014 [Tricco 2014]**

Type onderzoeken	- RCT's
Type patiënten	- Volwassenen met diabetes mellitus type 2, HbA <sub>1c</sub> ≥ 6,5%, gebruik van 2 orale bloedglucoseverlagende middelen
Type interventies	- DPP-4-remmers - NPH-insuline - Placebo
Type vergelijkingen	- 2 orale bloedglucoseverlagende middelen + DPP-4-remmer vs. 2 orale bloedglucoseverlagende middelen + NPH-insuline of placebo
Type uitkomstmaten	- HbA <sub>1c</sub> - consumptie gezondheidszorg - lichaamsgewicht - fracturen - kwaliteit van leven - microvasculaire complicaties - macrovasculaire complicaties - sterfte aan alle oorzaken - bijwerkingen/complicaties (waaronder ernstige hypoglykemie) - kosten en kosteneffectiviteit

### Beschrijving onderzoeken

In de literatuuronderzoeken werd één RCT geïncludeerd waarin een DPP-4-remmer (sitagliptine) met NPH-insuline wordt vergeleken, beide in aanvulling op metformine en glyburide [Nogueira 2014]. Daarnaast was in de meta-analyse van Palmer één RCT geïncludeerd waarin insuline glargine met sitagliptine werd vergeleken, beide in aanvulling op metformine [Aschner 2012].

In de RCT van Nogueira (n = 35) werd de effectiviteit van sitagliptine 100 mg 1 dd vergeleken met NPH-insuline 1 dd bij patiënten bij wie de DM type 2 onvoldoende gereguleerd is met metformine en glibenclamide. Uitkomstmaten waren onder andere verandering van HbA<sub>1c</sub>, gewicht en hartfalen. De diastolische functie van de linkerventrikel werd vastgesteld aan de hand van verschillende metingen bij echocardiografie. Voorafgaand aan het onderzoek werd diastolische disfunctie van de linkerventrikel bij 53% (8/15) van de patiënten in de sitagliptinegroep vastgesteld en bij 64% van de patiënten in de NPH-groep (9/14). Bij 6 patiënten werd de cardiologische evaluatie niet afgerond; deze patiënten werden niet meegenomen in de analyse. De follow-upduur bedroeg 24 weken (zie ook [tabel 56]).

In de RCT van Aschner (n = 515) werd de effectiviteit van sitagliptine 100 mg 1 dd vergeleken met insuline glargine 1 dd bij patiënten bij wie de DM type 2 onvoldoende gereguleerd is met metformine. De insulinedosering werd getitreerd aan de hand van het nuchtere glucose. Uitkomstmaten waren onder andere verandering van HbA<sub>1c</sub>, gewicht en hypoglykemie. De follow-upduur bedroeg 24 weken (zie ook [tabel 57]).

### Kwaliteit van bewijs

In [tabel 58] is de kans op vertekening van de verschillende onderzoeken weergegeven.

De kwaliteit van bewijs voor de uitkomstmaten is (zeer) laag.

Bij de RCT van Nogueira werd afgewaardeerd wegens grote kans op vertekening (onder andere geen 'intention to treat'-analyse, onduidelijke randomisatieprocedure, onduidelijke blinding) en onnauwkeurigheid van de resultaten.

De RCT van Aschner werd gefinancierd en uitgevoerd door de producent van insuline glargine. Hier werd afgewaardeerd voor kans op vertekening (geen blinding van patiënten, behandelaars en beoordelaars), geen 'intention to treat'-analyse en indirectheid van bewijs: de patiënten mochten geen sulfonylureumderivaten gebruiken in het voorgaande jaar; daarnaast waren de gehanteerde streefwaarden voor nuchter glucose (4,0-5,5 mmol/l) bij insulinegebruik laag in vergelijking tot de streefwaarden die in Nederland gehanteerd worden (4,5-8 mmol/l).

### Uitkomsten

Voor een volledig overzicht van de resultaten zie de evidencetabellen [tabel 56 en 57].

#### **Metformine + sulfonylureumderivaat + DPP-4-remmer vs. metformine + sulfonylureumderivaat + NPH-insuline**

- *Sterfte (aan alle oorzaken), cardiovasculaire sterfte, cardiovasculaire morbiditeit, microvasculaire morbiditeit, kwaliteit van leven:* deze uitkomstmaten werden niet onderzocht.
- *Verandering HbA<sub>1c</sub>:* er was geen verschil tussen de behandelgroepen (SMD 0,00; 95%-BI -0,64 tot 0,64; kwaliteit van bewijs zeer laag).
- *Gewichtsverandering:* er was geen significant verschil tussen de behandelgroepen.
- *Diastolisch linker ventrikelfalen:* in de sitagliptinegroep verbeterde de diastolische linkerventrikelfunctie bij 75% van de patiënten, in de NPH-insulinegroep bij 11% van de patiënten (OR 24; 95%-BI 1,74 tot 331; kwaliteit van bewijs zeer laag).
- *Hypoglykemie, ziekenhuisopnames, overige bijwerkingen:* deze uitkomstmaten werden niet onderzocht.

#### **Metformine + DPP-4-remmer vs. metformine + insuline glargine**

- *Sterfte (aan alle oorzaken), cardiovasculaire sterfte, microvasculaire morbiditeit, kwaliteit van leven:* deze uitkomstmaten werden niet onderzocht.
- *Cardiovasculaire morbiditeit:* deze uitkomstmaat werd als onderdeel van ernstige bijwerkingen gerapporteerd. Er waren geen verschillen in (instabiele) angina pectoris en acuut coronair syndroom (kwaliteit van bewijs zeer laag).
- *Verandering HbA<sub>1c</sub>:* het verschil ten gunste van insuline glargine was klinisch relevant (MD -0,59%; 95%-BI -0,77 tot -0,42) (kwaliteit van bewijs laag).
- *Gewichtsverandering:* er was een niet-klinisch relevant verschil ten gunste van sitagliptine. In de insulinegroep nam het gewicht met 0,44 kg toe en in de sitagliptinegroep met 1,08 kg af. MD 1,51 kg (95%-BI 0,93 to 2,09; kwaliteit van bewijs laag).
- *Symptomatische hypoglykemie (bevestigd met plasmaglucoze  $\leq 3,9$  mmol/l):* er was een klinisch relevant verschil ten gunste van sitagliptine. In de insulinegroep waren er 3,16 hypoglykemieën per patiëntjaar, in de sitagliptinegroep 0,38 (RR 8,24; 95%-BI 5,07 tot 13,40; kwaliteit van bewijs laag).
- *Nachtelijke symptomatische hypoglykemie (bevestigd met plasmaglucoze  $\leq 3,1$  mmol/l):* er was een klinisch relevant verschil ten gunste van sitagliptine. In de insulinegroep waren er 0,29 episodes per patiëntjaar en in de sitagliptinegroep 0,02 (RR 17,64; 95%-BI 3,87 tot 80,34; kwaliteit van bewijs zeer laag).
- *Ernstige hypoglykemie:* er was geen verschil tussen de groepen (kwaliteit van bewijs zeer laag).
- *Ernstige nachtelijke hypoglykemie:* er was geen verschil tussen de groepen (kwaliteit van bewijs zeer laag).

### Conclusie

Op basis van directe vergelijkingen:

- Het is onzeker hoe DPP-4-remmers zich verhouden tot NPH-insuline of langwerkende insulineanalogen in aanvulling op de behandeling met metformine en een sulfonylureumderivaat (kwaliteit van bewijs zeer laag).
- Insuline glargine lijkt het HbA<sub>1c</sub> meer te verlagen in vergelijking tot sitagliptine, beide in aanvulling op metformine (kwaliteit van bewijs laag).
- Sitagliptine lijkt met een geringe gewichtafname gepaard te gaan en insuline glargine met een geringe gewichtstoename (kwaliteit van bewijs laag).
- Sitagliptine lijkt minder vaak gepaard te gaan met nachtelijke hypoglykemie in vergelijking tot insuline glargine (geen verschil in ernstige hypoglykemie), beide in aanvulling op metformine (kwaliteit van bewijs laag).

## 4.8 Noot 74: DPP-4-remmers: plaatsbepaling stap 4 van de behandeling

De resultaten in deze tekst zijn afkomstig uit de NIV Richtlijn Diabetes mellitus type 2 [NIV 2018a]. De paragraaf *Van bewijs naar aanbeveling* en *Aanbeveling* zijn door de werkgroep geformuleerd aan de hand van deze resultaten en de gegevens uit noot 71.

## Achtergrond

Als patiënten met metformine (met of zonder een sulfonylureumderivaat) en eenmaal daags (basaal) insuline niet de gewenste verlaging van het HbA<sub>1c</sub> bereiken, kan als vierde stap de insulinetherapie worden geïntensiveerd. Het zou ook een optie kunnen zijn om in plaats van intensiveren van de insulinetherapie een derde glucoseverlagend middel toe te voegen, zoals een DPP-4 remmer.

### *Uitgangsvraag*

Wat is de optimale behandeling van personen met DM type 2 die onvoldoende reageren op metformine (met of zonder sulfonylureumderivaat) en basaal insuline: toevoeging van een DPP-4-remmer of toevoeging van kortwerkend (bolus)insuline?

*Vergelijking: metformine (+ sulfonylureumderivaat) + 1dd insuline + DPP-4-remmer versus metformine + intensivering insulineregime (basaal bolusinsuline).*

### *Uitkomstmaten*

- Sterfte (aan alle oorzaken) (cruciaal)
- Cardiovasculaire sterfte (cruciaal)
- Acut coronair syndroom (cruciaal)
- Beroerte (cruciaal)
- Microvasculaire morbiditeit (cruciaal)
- Verandering HbA<sub>1c</sub> (belangrijk)
- Gewichtsverandering (belangrijk)
- Kwaliteit van leven (cruciaal)
- Hypoglykemie (belangrijk)
- Ziekenhuisopnames (belangrijk)
- Overige bijwerkingen (zie ook noot 71)

## Methoden

Er is een systematische literatuurzoekactie naar RCT's en SR's uitgevoerd door de NIV in mei 2016 [NIV 2018a].

## Resultaten

### *Resultaat zoekactie*

De zoekactie leverde geen onderzoeken op met een directe vergelijking tussen een DPP-4-remmer en een relevante intensivering van de insulinetherapie bij patiënten die onvoldoende reageren op een combinatie van metformine (met of zonder sulfonylureumderivaat) en eenmaal daags langwerkend insuline (basaal insuline). Er werd één systematische review gevonden die niet direct antwoord geeft op de uitgangsvraag, maar enig (indirect) houvast biedt bij het beantwoorden hiervan [Palmer 2016].

### *Beschrijving onderzoeken*

Er is een uitgebreide systematische review met netwerkmeta-analyse beschikbaar naar de glucoseverlagende behandeling van DM type 2 [Palmer 2016]. Deze review is van hoge kwaliteit en bevat een netwerkmeta-analyse voor triple therapie bij patiënten die niet goed glykemisch gereguleerd zijn op een combinatie van metformine en een sulfonylureumderivaat. Hierbij worden toevoegingen van een DPP-4-remmer, SGLT-2-remmer, thiazolidinedione, GLP-1-receptoragonist, basaal insuline of basaalbolusinsuline aan metformine en sulfonylureumderivaat onderling met elkaar vergeleken. Deze meta-analyse voldoet niet geheel aan de PICO van de uitgangsvraag, die uitgaat van patiënten die onvoldoende reageren op een combinatie van metformine en basaal insuline, maar bevat wel een vergelijking tussen basaalbolusregime en DPP-4-remmers (beide toegevoegd aan de combinatie van metformine en een sulfonylureumderivaat) die enig indirect houvast biedt bij het beantwoorden van de uitgangsvraag. De netwerkmeta-analyse had een beperkte omvang (5 RCT's met 3267 patiënten en 37.223 patiëntmaanden follow-up).

### *Uitkomsten*

#### **Metformine, sulfonylureumderivaat en DPP-4-remmer vs. metformine, sulfonylureumderivaat en basaalbolusinsuline**

Er waren geen klinisch relevante verschillen tussen basaalbolusregime en DPP-4-remmers met betrekking tot het HbA<sub>1c</sub>, optreden van hypoglykemieën, lichaamsgewicht, sterfte aan alle oorzaken of cardiovasculaire sterfte. Het is belangrijk te benadrukken dat het geanalyseerde netwerk onvoldoende statistische power heeft door de beperkte omvang en het ontbreken van RCT's waarin een directe

vergelijking tussen behandeling met basaalbolusinsuline en DPP-4-remmers wordt gemaakt. Vanwege deze beperkingen kunnen geen eenduidige conclusies worden getrokken.

### **Conclusie**

Er zijn geen onderzoeken gevonden die aan de selectiecriteria voldeden. Indirecte vergelijkingen toonden geen verschillen tussen basaalbolusinsuline en DPP-4-remmers, beide toegevoegd aan metformine en een sulfonylureumderivaat, op het optreden van hypoglykemieën, lichaamsgewicht, sterfte aan alle oorzaken of cardiovasculaire sterfte. De aanbevelingen bij de uitgangsvraag zijn gebaseerd op overwegingen van de werkgroep.

## **4.9 Noot 75: Veiligheid van GLP-1-receptoragonisten**

### **Achtergrond**

Er zijn de laatste jaren meerdere groepen nieuwe bloedglucoseverlagende geneesmiddelen op de markt gekomen. Eén hiervan is de groep glucagon-like peptide-1 receptoragonisten (GLP-1-receptoragonisten). GLP-1-receptoragonisten zijn eiwitten waarvan de aminozuurvolgorde een gedeeltelijke overlap vertoont met die van GLP-1. GLP-1-receptoragonisten binden zich aan de GLP-1-receptor en activeren deze. Hierdoor wordt de secretie van insuline door bètacellen op een glucoseafhankelijke basis verhoogd en de glucagonafgifte door alfacellen onderdrukt. Lagere glucagonconcentraties leiden tot verminderde hepatische glucoseafgifte. De normale glucagonrespons en andere hormonale reacties op hypoglykemie worden niet verminderd. Ook bevorderen GLP-1-receptoragonisten het verzadigingsgevoel en vertragen de maagontleding.

In Nederland zijn anno 2018 vijf GLP-1-receptoragonisten op de markt: liraglutide, exenatide, albiglutide (wordt vanaf juli 2018 van de markt gehaald), lixisenatide en dulaglutide.

Op verzoek van de FDA monitort de registratiehouder een mogelijke risicoverhoging op het ontstaan van onder andere medullair schildkliercarcinoom en andere tumoren.

### *Uitgangsvraag*

Leidt het gebruik van GLP-1-RA tot meer sterfte (totaal en cardiovasculair), cardiovasculaire morbiditeit, retinopathie, pancreatitis, tumoren (m.n. pancreascarcinoom), gastro-intestinale bijwerkingen en andere bijwerkingen dan placebo of andere bloedglucoseverlagende middelen?

### *Uitkomstmaten*

- A. Sterfte (aan alle oorzaken) (cruciaal)
- B. Cardiovasculaire veiligheid (cruciaal)
  - 1. Cardiovasculaire sterfte
  - 2. Acut coronair syndroom
  - 3. Beroerte
  - 4. Hartfalen
- C. Retinopathie (cruciaal)
- D. Pancreatitis (cruciaal)
- E. Tumoren (cruciaal)
  - 1. Totaal aantal tumoren
  - 2. Pancreascarcinoom
  - 3. Schildkliercarcinoom
- F. Gastro-intestinale bijwerkingen (belangrijk)
- G. Fracturen (belangrijk)
- H. Galwegpathologie (belangrijk)

### **Methoden**

Er is een systematische literatuurzoekactie naar SR's, RCT's en observationeel onderzoek uitgevoerd in PubMed in april 2016.

### **Resultaten**

De resultaten zijn hieronder per uitkomstmaat weergegeven. Voor het GRADE evidenceprofiel zie [tabel 41].

## A. STERFTE (AAN ALLE OORZAKEN)

### Resultaten

#### Resultaat zoekactie

De zoekactie leverde een relevant systematisch literatuuronderzoek op [Ding 2016]. De selectiecriteria van dit literatuuronderzoek zijn vermeld in [tabel 14]. De zoekactie leverde twee extra RCT's op: de LEADER-trial [Marso 2016a] en de EXSCEL-trial [Holman, 2017]. Een RCT werd niet geïncludeerd, omdat deze de GLP-1-receptoragonist semaglutide onderzocht [Marso 2016b]. Semaglutide is in Nederland niet op de markt.

**Tabel 14 - Selectiecriteria gebruikt in de review van Ding (2016) [Ding 2016]**

Type onderzoeken	RCT's
Type patiënten	Patiënten met diabetes mellitus type 2
Type interventies	GLP-1-receptoragonisten
Type vergelijkingen	- Placebo - Andere bloedglucoseverlagende middelen
Type uitkomstmaten	- Ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen - Sterfte aan alle oorzaken

#### Beschrijving onderzoeken

De review includeerde 13 RCT's, waarvan er 5 (n = 8360) resultaten over sterfte rapporteerden. Drie RCT's vergeleken GLP-1-RA met placebo, één met insuline glargine en één met sitagliptine [Ding 2016]. De RCT die de grootste impact had op de resultaten van de systematische review, was de ELIXA-trial [Pfeffer 2015]. Deze is opgezet als cardiovasculair veiligheidsonderzoek. 6068 patiënten met diabetes mellitus type 2 en een myocardinfarct of ziekenhuisopname voor instabiele angina pectoris gedurende de 180 dagen voor de start van de trial, werden gerandomiseerd naar lixisenatide (n = 3034) of placebo (n = 3034), beide toegevoegd aan de lokaal geldende standaardbehandeling voor diabetes. De mediane follow-upduur was 25 maanden.

Ook de LEADER-trial en de EXSCEL-trial waren cardiovasculaire veiligheidsonderzoeken [Marso 2016a, Holman 2017].

In de LEADER-trial werden 9340 patiënten met diabetes mellitus type 2 en óf leeftijd > 50 jaar en cardiovasculaire comorbiditeit, óf leeftijd > 60 jaar en minimaal één cardiovasculaire risicofactor aanwezig, gerandomiseerd naar liraglutide (n = 4668) of placebo (n = 4672), beide toegevoegd aan de standaardbehandeling. De mediane follow-upduur was 3,8 jaar [Marso 2016a].

In de EXSCEL-trial werden 14752 patiënten met diabetes mellitus type 2, van wie 73,1% met een eerdere cardiovasculaire gebeurtenis (gedefinieerd als 'een belangrijke klinische manifestatie van coronair vaatlijden, TIA of herseninfarct of perifere arterieel vaatlijden'), gerandomiseerd naar exenatide (n = 7356) of placebo (n = 7396), beide toegevoegd aan de standaardbehandeling. De mediane follow-upduur was 3,2 jaar [Holman 2017].

In deze onderzoeken werden patiënten met een voorgeschiedenis van bijvoorbeeld pancreatitis, medullair schildkliercarcinoom en leverproblematiek uitgesloten van deelname.

#### Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van het bewijs was laag. Er werd afgewaardeerd vanwege indirect bewijs (resultaten voornamelijk gedreven door de LEADER- en ELIXA-trials) en voor het feit dat de grootste onderzoeken door de industrie zijn uitgevoerd.

#### Uitkomsten

- *Sterfte aan alle oorzaken:* de systematische review gaf een OR voor sterfte voor GLP-1-RA in vergelijking tot placebo of andere bloedglucoseverlagende middelen van 0,90 (95%-BI 0,70 tot 1,15). Deze is grotendeels bepaald door de resultaten van de ELIXA-trial (HR GLP-1-RA vs. placebo 0,94, 95%-BI 0,78 tot 1,13), al overlapte dit met de 95%-BI's van alle andere trials (kwaliteit van bewijs laag). De HR voor GLP-1-RA in vergelijking tot placebo uit de LEADER-trial was 0,85 (95%-BI 0,74 tot 0,97) en uit de EXSCEL-trial 0,86 (95%-BI 0,77 tot 0,97).

## Conclusie

GLP-1-receptoragonisten lijken niet te leiden tot een toename in sterfte aan alle oorzaken in vergelijking tot placebo of andere bloedglucoseverlagende middelen (kwaliteit van bewijs laag; bij patiënten met een verhoogd cardiovasculair risico is de kwaliteit van bewijs redelijk).

## B. CARDIOVASCULAIRE VEILIGHEID

### 1. Cardiovasculaire sterfte

#### Resultaten

##### Resultaat zoekactie

De zoekactie leverde drie RCT's op: de ELIXA-trial [Pfeffer 2015], de LEADER-trial [Marso 2016a] en de EXSCEL-trial [Holman, 2017].

##### Beschrijving onderzoeken

Zie onder A voor een beschrijving van ELIXA, LEADER en EXSCEL.

##### Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van het bewijs was laag. Er werd afgewaardeerd vanwege indirect bewijs (resultaten uit de ELIXA-, LEADER- en EXSCEL-trials) en voor het feit dat de onderzoeken door de industrie zijn uitgevoerd.

##### Uitkomsten

- *Cardiovasculaire sterfte*: De HR voor GLP-1-RA vergeleken met placebo uit de ELIXA-trial was 0,98 (95%-BI 0,78 tot 1,22), uit de LEADER-trial 0,78 (95%-BI 0,66 tot 0,93) en uit de EXSCEL-trial 0,88 (95%-BI 0,76 tot 1,02).

#### Conclusie

GLP-1-receptoragonisten lijken niet te leiden tot een toename in sterfte aan cardiovasculaire oorzaken in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs laag; bij patiënten met een verhoogd cardiovasculair risico is de kwaliteit van bewijs redelijk).

### 2. Acuut coronair syndroom

#### Resultaten

##### Resultaat zoekactie

De zoekactie leverde drie RCT's op: de ELIXA-trial [Pfeffer 2015], de LEADER-trial [Marso 2016a] en de EXSCEL-trial [Holman, 2017].

##### Beschrijving onderzoeken

Zie onder A voor een beschrijving van ELIXA, LEADER en EXSCEL.

##### Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van het bewijs was laag. Er werd afgewaardeerd vanwege indirect bewijs (resultaten uit de ELIXA-, LEADER- en EXSCEL-trials) en voor het feit dat de onderzoeken door de industrie zijn uitgevoerd.

##### Uitkomsten

- *Acuut coronair syndroom*: De HR voor myocardinfarct (zowel fataal als niet-fataal) uit de ELIXA-trial voor GLP-1-RA vergeleken met placebo was 1,03 (95%-BI 0,87 tot 1,22), uit de LEADER-trial 0,86 (95%-BI 0,73 tot 1,00) en uit de EXSCEL-trial 0,97 (95%-BI 0,85 tot 1,10).

#### Conclusie

GLP-1-receptoragonisten lijken de kans op een acuut coronair syndroom in vergelijking tot placebo niet te vergroten (kwaliteit van bewijs laag; bij patiënten met een verhoogd cardiovasculair risico is de kwaliteit van bewijs redelijk).

### 3. Beroerte

#### Resultaten

##### Resultaat zoekactie

De zoekactie leverde drie RCT's op: de ELIXA-trial [Pfeffer 2015], de LEADER-trial [Marso 2016a] en de EXSCEL-trial [Holman, 2017].

##### Beschrijving onderzoeken

Zie onder A voor een beschrijving van ELIXA, LEADER en EXSCEL.

##### Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van het bewijs was laag. Er werd afgewaardeerd vanwege indirect bewijs (resultaten uit de LEADER-, ELIXA- en EXSCEL-trials) en daarnaast voor onnauwkeurigheid of voor het feit dat de onderzoeken door de industrie zijn uitgevoerd.

##### Uitkomsten

- **Beroerte:** De HR voor beroerte (zowel fataal als niet-fataal) voor GLP-1-RA vergeleken met placebo uit de ELIXA-trial was 1,12 (95%-BI 0,79 tot 1,58), uit de LEADER-trial 0,86 (95%-BI 0,71 tot 1,06) en uit de EXSCEL-trial 0,85 (95% BI 0,70 tot 1,03).

#### Conclusie

GLP-1-receptoragonisten lijken niet te leiden tot het optreden van meer beroertes in vergelijking tot placebo, al is een toename niet uit te sluiten (kwaliteit van bewijs laag).

### 4. Hartfalen

#### Resultaten

##### Resultaat zoekactie

De zoekactie leverde een relevant systematisch literatuuronderzoek op [Li 2016b]. De selectiecriteria van dit literatuuronderzoek zijn vermeld in [tabel 15]. De zoekactie leverde twee extra RCT's op: de LEADER-trial [Marso 2016a] en de EXSCEL-trial [Holman, 2017].

**Tabel 15 - Selectiecriteria gebruikt in de review van Li (2016b) [Li 2016b]**

Type onderzoeken	RCT's, cohortonderzoeken, patiënt-controleonderzoeken
Type patiënten	Volwassenen met diabetes mellitus type 2; follow-upduur ≥ 12 weken
Type interventies	GLP-1-receptoragonisten
Type vergelijkingen	- Placebo - Leefstijladviezen - Andere bloedglucoseverlagende middelen
Type uitkomstmaten	- Hartfalen - Ziekenhuisopname als gevolg van hartfalen

##### Beschrijving onderzoeken

In de systematische review werden 21 RCT's (n = 18.270) en 4 observationele onderzoeken (n = 111.029, 3 cohortonderzoeken en 1 genest patiëntcontrole-onderzoek) geïncludeerd waarin het optreden van hartfalen of ziekenhuisopname door hartfalen bij patiënten met diabetes mellitus type 2 werd gerapporteerd. Het onderzoek waarin ziekenhuisopname door hartfalen de uitkomstmaat was, was de ELIXA-trial (zie onder A).

GLP-1-RA werden in de RCT's vergeleken met placebo, metformine, sulfonylureumderivaat, TZD of insuline. De behandelduur varieerde van 16-164 weken (mediaan 52 weken).

LEADER-trial en EXSCEL-trial: zie onder A.

##### Kwaliteit van bewijs

RCT's: de kwaliteit van het bewijs was laag. Het risico op vertekening was voor de gepubliceerde onderzoeken over het algemeen matig. Voor twaalf onderzoeken was deze echter onbekend, omdat deze uit ClinicalTrials.gov waren en geen corresponderende publicatie hadden. Daarom werd afgewaardeerd



voor risico op vertekening. Daarnaast werd er afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid van de resultaten. Alle geïncludeerde RCT's werden door de industrie gesponsord. Observationele onderzoeken: de kwaliteit van het bewijs was zeer laag. Er werd afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid en heterogeniteit.

#### *Uitkomsten*

- *Hartfalen*: er werden in totaal 36 gevallen van hartfalen gerapporteerd in 20 RCT's (n = 11.758). De OR voor GLP-1-RA versus controle was 0,62 (95%-BI 0,31 tot 1,22) (kwaliteit van bewijs laag). De resultaten van de drie cohortonderzoeken liepen uiteen: één onderzoek rapporteerde een HR voor GLP-1-RA vergeleken met sulfonylureumderivaten van 1,10 (95%-BI 0,99 tot 1,22), een tweede onderzoek rapporteerde een HR voor exenatide vergeleken met insuline van 0,34 (95%-BI 0,22 tot 0,52) en in het derde onderzoek traden slechts twee gevallen van hartfalen op, waardoor er geen HR werd berekend (kwaliteit van bewijs zeer laag).
- *Ziekenhuisopname door hartfalen*: de HR voor GLP-1-RA versus placebo uit de ELIXA-trial was 0,96 (95%-BI 0,75 tot 1,23), uit de LEADER-trial 0,87 (95%-BI 0,73 tot 1,05) en uit de EXSCEL-trial 0,94 (95%-BI 0,78 tot 1,13) (kwaliteit van bewijs laag). De OR in één genest patiëntcontrole-onderzoek was 0,67 (95%-BI 0,32 tot 1,42) (kwaliteit van bewijs zeer laag).

#### **Conclusie**

GLP-1-receptoragonisten lijken niet te leiden tot het vaker optreden van hartfalen of tot meer ziekenhuisopnames door hartfalen in vergelijking tot placebo of andere bloedglucoseverlagende middelen (kwaliteit van bewijs laag; bij patiënten met een verhoogd cardiovasculair risico is de kwaliteit van bewijs voor ziekenhuisopname door hartfalen redelijk).

### **C. RETINOPATHIE**

#### **Resultaten**

##### *Resultaat zoekactie*

De zoekactie leverde twee RCT's op: de LEADER-trial [Marso 2016a] en de EXSCEL-trial [Holman 2017].

##### *Beschrijving onderzoeken*

Zie onder A voor een beschrijving van LEADER en EXSCEL.

##### *Kwaliteit van bewijs*

De kwaliteit van het bewijs was laag. Er werd afgewaardeerd vanwege indirect bewijs (resultaten uit de LEADER-trial) en onnauwkeurigheid van de resultaten.

#### *Uitkomsten*

- *Retinopathie*: de HR voor retinopathie uit de LEADER-trial voor liraglutide vergeleken met placebo was 1,15 (95%-BI 0,87 tot 1,52). In de EXSCEL-trial is geen HR berekend, maar trad retinopathie op bij 214 van de 7344 deelnemers in de exenatidegroep (2,9%) en bij 238 van de 7389 deelnemers in de placebogroep (3,2%).

#### **Conclusie**

- Liraglutide en exenatide lijken niet tot een toename van retinopathie te leiden in vergelijking tot placebo, al is een toename door liraglutide niet uit te sluiten (kwaliteit van bewijs laag).
- Het optreden van retinopathie bij gebruik van lixisenatide is niet onderzocht.

### **D. PANCREATITIS**

#### **Resultaten**

##### *Resultaat zoekactie*

De zoekactie leverde twee relevante systematische literatuuronderzoeken op [Li 2014, Monami 2017b]. De selectiecriteria van deze literatuuronderzoeken zijn vermeld in [tabel 10 en 16]. Een aanvullende search leverde één extra RCT op: de EXSCEL-trial [Holman 2017].

**Tabel 16 - Selectiecriteria gebruikt in de review van Monami (2017b) [Monami 2017b]**

Type onderzoeken	RCT's
Type patiënten	Patiënten met diabetes mellitus type 2; follow-upduur ≥ 12 weken
Type interventies	GLP-1-receptoragonist in een door de FDA of EMA goedgekeurde dosering
Type vergelijkingen	- Placebo - Andere bloedglucoseverlagende middelen
Type uitkomstmaten	- Pancreatitis - Pancreaskanker - Galstenen

### Beschrijving onderzoeken

Zie onder A voor een beschrijving van EXSCEL.

In het systematische literatuuronderzoek van Monami et al. werden 113 RCT's (n = 59.850) met een minimale follow-upduur van twaalf weken (gemiddeld 41,7 weken) geïncludeerd waarin GLP-1-RA met andere bloedglucoseverlagende medicatie of placebo werd vergeleken. Dertien hiervan rapporteerden niet over pancreatitis en 72 hiervan rapporteerden geen enkel geval van pancreatitis in alle behandelarmen. Voor de analyse werden daarom 28 RCT's (n = 33.192) gebruikt. De patiënten hadden gemiddeld 9 jaar diabetes en de gemiddelde BMI was 31,5 kg/m<sup>2</sup>.

In het literatuuronderzoek van Li et al. werden naast 55 RCT's (n = 33.350) ook 5 observationele onderzoeken (n = 320.289, 3 retrospectieve cohortonderzoeken en 2 patiënt-controleonderzoeken) geïncludeerd waarin het voorkomen van pancreatitis bij patiënten met diabetes mellitus type 2 die DPP-4-remmers of GLP-1 agonisten gebruiken werd gerapporteerd.

### Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van het bewijs was laag. Er werd afgewaardeerd vanwege het risico op vertekening en onnauwkeurigheid van de resultaten. Bovendien waren de meeste geïncludeerde onderzoeken door de industrie gefinancierd (hiervoor is niet afgewaardeerd).

### Uitkomsten

- **Pancreatitis:** pancreatitis kwam niet vaak voor. Er werden in het systematische literatuuronderzoek van Monami et al. in totaal 115 gevallen van pancreatitis gerapporteerd in 28 RCT's. De OR voor GLP-1-RA versus controle was 0,93 (95%-BI 0,65 tot 1,34) (kwaliteit van bewijs laag door risico op vertekening en onnauwkeurigheid) [Monami 2017b].  
De resultaten van twee cohortonderzoeken en één patiënt-controleonderzoek, beschreven door Li et al. [Li 2014], kwamen hiermee overeen (OR exenatide vergeleken met controle 0,9; 95%-BI 0,6 tot 1,5; OR exenatide vergeleken met controle 0,93; 95%-BI 0,63 tot 1,36; OR DPP-4-remmer of GLP-1-RA vergeleken met controle 0,98; 95%-BI 0,69 tot 1,38). Het andere patiënt-controleonderzoek wees op een verhoogd risico op pancreatitis bij gebruik van sitagliptine of exenatide gedurende twee jaar voor de indexdatum (OR 2,07; 95%-BI 1,36 tot 3,13) (kwaliteit van bewijs zeer laag door observationeel onderzoek en heterogeniteit). Ook in de EXSCEL-trial kwam pancreatitis weinig voor: bij 26 van de 7344 deelnemers in de exenatidegroep (0,4%) en bij 22 van de 7372 deelnemers in de placebogroep (0,3%; er is geen HR berekend).

### Conclusie

GLP-1-receptoragonisten lijken niet tot een toename van pancreatitis te leiden in vergelijking tot andere bloedglucoseverlagende medicatie of placebo, al is een toename niet uit te sluiten (kwaliteit van bewijs laag).

## E. TUMOREN

### Resultaten

#### Resultaat zoekactie

De zoekactie leverde twee relevante systematische literatuuronderzoeken op [Guo 2016, Monami 2017b]. De selectiecriteria van deze literatuuronderzoeken zijn vermeld in [tabel 16 en 17]. Een aanvullende search leverde drie extra RCT's op: de ELIXA-trial [Pfeffer 2015], de LEADER-trial [Marso 2016a] en de EXSCEL-trial [Holman 2017].

**Tabel 17 - Selectiecriteria gebruikt in de review van Guo (2016) [Guo 2016]**

Type onderzoeken	RCT's
Type patiënten	Volwassenen met diabetes mellitus type 2; minimaal 60 patiënten per arm; follow-upduur ≥ 12 weken
Type interventies	GLP-1-receptoragonist, wekelijkse toediening
Type vergelijkingen	Andere behandelingen
Type uitkomstmaten	Neoplasmata (benigne, maligne, niet-gespecificeerd)

*Beschrijving onderzoeken*

De review van Guo et al. includeerde 26 RCT's (n = 16.090) waarin een wekelijks toegediende GLP-1-RA werd vergeleken met placebo of andere bloedglucoseverlagende medicatie. Hiervan vergeleken 8 trials wekelijkse GLP-1-RA met placebo, 7 met dagelijkse GLP-1-RA, 7 met insuline en 8 met orale bloedglucoseverlagende medicatie. De RCT's duurden 16 tot 156 weken en tumoren (benigne, maligne en niet-gespecificeerd) werden gerapporteerd als bijwerking.

De systematische review van Monami et al. keek specifiek naar het optreden van pancreascarcinoom bij gebruik van GLP-1-RA vergeleken met andere bloedglucoseverlagende medicatie of placebo. Hierin werden 113 RCT's (n = 59.850) met een minimale follow-upduur van twaalf weken (gemiddeld 41,7 weken) geïnccludeerd waarin GLP-1-RA met andere bloedglucoseverlagende medicatie of placebo werd vergeleken. Achttien hiervan rapporteerden niet over pancreascarcinoom en 81 hiervan rapporteerden geen enkel geval van pancreascarcinoom in alle behandelarmen. Voor de analyse werden daarom 15 RCT's (n = 27.715) gebruikt.

Zie onder A voor een beschrijving van ELIXA, LEADER en EXSCEL.

*Kwaliteit van bewijs*

De kwaliteit van het bewijs voor tumoren was laag. Bij de meta-analyse van RCT's werd afgewaardeerd vanwege het risico op vertekening en onnauwkeurigheid van de resultaten. Bovendien waren alle geïnccludeerde onderzoeken door de industrie gefinancierd (hiervoor is niet afgewaardeerd). Bij de ELIXA-, LEADER- en EXSCEL-trials werd afgewaardeerd vanwege indirect bewijs en onnauwkeurigheid van de resultaten.

De kwaliteit van het bewijs voor pancreascarcinoom was zeer laag. Er werd afgewaardeerd vanwege kans op vertekening en zeer ernstige onnauwkeurigheid van de resultaten. Bovendien waren de meeste geïnccludeerde onderzoeken door de industrie gefinancierd (hiervoor is niet afgewaardeerd).

De kwaliteit van bewijs voor schildkliercarcinoom was zeer laag. Er werd afgewaardeerd vanwege kans op vertekening of indirect bewijs en zeer ernstige onnauwkeurigheid van de resultaten.

*Uitkomsten*

- **Tumoren:** in de gepoolde analyse van 26 RCT's (n = 16.090) werd geen verhoogd risico gevonden van het gebruik van wekelijks toegediende GLP-1-RA ten opzichte van placebo of andere bloedglucoseverlagende medicatie (RR = 1,02; 95%-BI 0,74 tot 1,41). Er traden 161 tumoren op (kwaliteit van bewijs laag).  
De HR voor tumoren (zowel benigne als maligne) uit de ELIXA-trial voor GLP-1-RA vergeleken met placebo was 1,18 (95%-BI 0,84 tot 1,65) en uit de LEADER-trial 1,12 (95%-BI 0,98 tot 1,28). In de EXSCEL-trial is geen HR berekend, maar trad kanker op bij 355 van de 7344 deelnemers in de exenatidegroep (4,8%) en bij 361 van de 7372 deelnemers in de placebogroep (4,9%).
- **Pancreascarcinoom:** in de trials traden in totaal 47 pancreascarcinomen op. De gepoolde OR voor GLP-1-RA vergeleken met andere bloedglucoseverlagende medicatie of placebo was 0,94 (95%-BI 0,52 tot 1,70). In de EXSCEL-trial is geen HR berekend, maar trad pancreascarcinoom op bij 15 van de 7344 deelnemers in de exenatidegroep (0,2%) en bij 16 van de 7372 deelnemers in de placebogroep (0,2%).
- **Schildkliercarcinoom:** in 7 RCT's werden in totaal 12 gevallen van schildkliercarcinoom gerapporteerd: 6 in de GLP-1-RA-groepen (n = 2709) en 6 in de controlegroepen (n = 2744). De gepoolde RR was 1,05 (95%-BI 0,38 tot 2,92). Het subtype van de schildkliercarcinomen was niet genoemd.  
In de LEADER-trial traden 8 gevallen van schildkliercarcinoom op: 5 in de liraglutidegroep (alle papillair) en 3 in de placebogroep (2 papillair, 1 zowel medullair als papillair). In de EXSCEL-trial traden 17 gevallen van schildkliercarcinoom op: 12 in de exenatidegroep (10 papillair, 2 medullair) en 5 in de placebogroep (4 papillair, 1 medullair).

## Conclusie

- GLP-1-receptoragonisten lijken niet tot een toename van tumoren te leiden in vergelijking tot placebo of andere bloedglucoseverlagende middelen, al is dit niet uit te sluiten (kwaliteit van bewijs laag).
- Het is onzeker of er een klinisch relevant verschil is in optreden van pancreas- of schildklier carcinoomen tussen GLP-1-receptoragonisten en andere bloedglucoseverlagende medicatie of placebo (kwaliteit van bewijs zeer laag).

## F. GASTRO-INTESTINALE BIJWERKINGEN

### Resultaten

#### Resultaat zoekactie

De zoekactie leverde een relevant systematisch literatuuronderzoek op [Sun 2012]. De selectiecriteria van dit literatuuronderzoek zijn vermeld in [tabel 18]. De aanvullende search leverde geen RCT's op.

**Tabel 18 - Selectiecriteria gebruikt in de review van Sun (2012) [Sun 2012]**

Type onderzoeken	RCT's
Type patiënten	Volwassenen met diabetes mellitus type 2; follow-up duur $\geq$ 4 weken
Type interventies	Exenatide of liraglutide in klinisch gebruikelijke doseringen
Type vergelijkingen	- Placebo - Andere bloedglucoseverlagende middelen
Type uitkomstmaten	Gastro-intestinale bijwerkingen: - Misselijkheid - Braken - Diarree

#### Beschrijving onderzoeken

Een systematische review met netwerkmeta-analyse naar het effect van GLP-1-RA op het risico op gastro-intestinale bijwerkingen bij patiënten met diabetes mellitus type 2 diende als uitgangspunt bij de beantwoording van de uitgangsvraag [Sun 2012]. De review includeerde 35 RCT's (n = 12.985). Voor de vergelijkingen is onderscheid gemaakt tussen verschillende doseringen van GLP-1-RA, namelijk exenatide 5 microg tweemaal daags; exenatide 10 microg tweemaal daags; exenatide 2 mg eenmaal per week; liraglutide 0,6 mg eenmaal daags; liraglutide 1,2 mg eenmaal daags; liraglutide 1,8 mg eenmaal daags. Deze doseringen zijn onderling vergeleken (waarvan de resultaten niet in deze noot worden gepresenteerd), en daarnaast zijn ze vergeleken met placebo of met controlebehandeling (insuline, TZD, sitagliptine, sulfonyleureumderivaat).

#### Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van het bewijs was over het algemeen redelijk. Er werd afgewaardeerd vanwege het risico op vertekening. Daarnaast werd soms afgewaardeerd vanwege onnauwkeurigheid of indirect bewijs (zie kolom 'Reden voor afwaarden' in [tabel 19]).

#### Uitkomsten

De resultaten zijn weergegeven in [tabel 19]. Hierbij zijn alleen de directe vergelijkingen meegenomen, behalve in die gevallen waarin er geen directe vergelijking beschikbaar was. Voor de drie onderzochte uitkomstmaten (misselijkheid, braken, diarree) geldt dat ze in vrijwel alle gevallen significant (en klinisch relevant) vaker voorkomen in de GLP-1-RA-groepen dan in de controlegroepen (zowel actieve controle als placebo).

**Tabel 19 - Gastro-intestinale bijwerkingen van GLP-1-receptoragonisten**

<b>Interventie</b>	<b>Controle</b>	<b>Aantal trials</b>	<b>OR</b>	<b>95%-BI</b>	<b>Kwaliteit van bewijs</b>	<b>Reden voor afwaarderen*</b>
<b>Misselijkheid</b>						
Exenatide 5 microg	Actieve behandeling	-	8,05	3,69-17,56	Laag	Indirect bewijs
Exenatide 5 microg	Placebo	7	3,41	2,08-5,57	Redelijk	
Exenatide 10 microg	Actieve behandeling	7	19,36	10,41-35,98	Redelijk	
Exenatide 10 microg	Placebo	15	6,10	4,09-9,11	Redelijk	
Exenatide 2 mg	Actieve behandeling	2	5,07	1,43-18,04	Redelijk	
Exenatide 2 mg	Placebo	1	2,18	0,33-14,36	Laag	Onnauwkeurigheid
Liraglutide 0,6 mg	Actieve behandeling	2	4,28	2,23-8,22	Redelijk	
Liraglutide 0,6 mg	Placebo	1	3,28	1,24-8,69	Redelijk	
Liraglutide 1,2 mg	Actieve behandeling	5	4,91	2,68-8,99	Redelijk	
Liraglutide 1,2 mg	Placebo	2	5,37	2,42-11,95	Redelijk	
Liraglutide 1,8 mg	Actieve behandeling	6	6,11	4,44-8,41	Redelijk	
Liraglutide 1,8 mg	Placebo	3	2,80	0,65-12,09	Laag	Onnauwkeurigheid
<b>Braken</b>						
Exenatide 5 microg	Actieve behandeling	-	6,48	2,69-15,60	Laag	Indirect bewijs
Exenatide 5 microg	Placebo	6	3,76	2,25-6,28	Redelijk	
Exenatide 10 microg	Actieve behandeling	7	5,52	3,7-8,23	Redelijk	
Exenatide 10 microg	Placebo	12	4,45	2,88-6,88	Redelijk	
Exenatide 2 mg	Actieve behandeling	2	4,26	1,83-9,90	Redelijk	
Exenatide 2 mg	Placebo	1	0,94	0,02-50,31	Laag	Onnauwkeurigheid
Liraglutide 0,6 mg	Actieve behandeling	2	7,53	1,85-30,72	Redelijk	
Liraglutide 0,6 mg	Placebo	1	21,20	1,27-354,20	Redelijk	
Liraglutide 1,2 mg	Actieve behandeling	5	4,43	2,01-9,76	Redelijk	
Liraglutide 1,2 mg	Placebo	2	14,96	2,02-110,78	Redelijk	
Liraglutide 1,8 mg	Actieve behandeling	6	5,06	2,27-11,29	Redelijk	
Liraglutide 1,8 mg	Placebo	3	3,12	0,48-20,44	Laag	Onnauwkeurigheid
<b>Diarree</b>						
Exenatide 5 microg	Actieve behandeling	-	2,12	1,04-4,31	Zeer laag	Indirect bewijs Onnauwkeurigheid
Exenatide 5 microg	Placebo	6	1,90	1,22-2,96	Redelijk	

Interventie	Controle	Aantal trials	OR	95%-BI	Kwaliteit van bewijs	Reden voor afwaarderen*
Exenatide 10 microg	Actieve behandeling	6	2,23	1,54-3,23	Redelijk	
Exenatide 10 microg	Placebo	6	1,99	1,35-2,94	Redelijk	
Exenatide 2 mg	Actieve behandeling	2	2,23	1,33-3,74	Redelijk	
Exenatide 2 mg	Placebo	-	2,76	1,25-6,09	Laag	Indirect bewijs
Liraglutide 0,6 mg	Actieve behandeling	2	1,83	1,13-2,98	Redelijk	
Liraglutide 0,6 mg	Placebo	1	3,41	1,29-9,00	Redelijk	
Liraglutide 1,2 mg	Actieve behandeling	5	1,93	1,34-2,78	Redelijk	
Liraglutide 1,2 mg	Placebo	2	4,80	0,93-24,77	Laag	Onnauwkeurigheid
Liraglutide 1,8 mg	Actieve behandeling	6	2,59	1,92-3,49	Redelijk	
Liraglutide 1,8 mg	Placebo	3	2,82	1,35-5,89	Redelijk	

\* In alle gevallen werd afgewaardeerd voor risico op vertekening

### Conclusie

Waarschijnlijk leiden GLP-1-receptoragonisten tot meer gastro-intestinale bijwerkingen (misselijkheid, braken, diarree) in vergelijking tot placebo of behandeling met andere bloedglucoseverlagende middelen (kwaliteit van bewijs redelijk).

## G. FRACTUREN

### Resultaten

#### Resultaat zoekactie

De zoekactie leverde een relevant systematisch literatuuronderzoek op [Mabilleau 2014]. De selectiecriteria van dit literatuuronderzoek zijn vermeld in [tabel 20]. De aanvullende search leverde geen RCT's op.

**Tabel 20 - Selectiecriteria gebruikt in de review van Mabilleau (2014) [Mabilleau 2014]**

Type onderzoeken	RCT's
Type patiënten	Patiënten met diabetes mellitus type 2; follow-upduur ≥ 24 weken
Type interventies	GLP-1-receptoragonisten
Type vergelijkingen	- Placebo - Andere bloedglucoseverlagende middelen
Type uitkomstmaten	Fracturen

#### Beschrijving onderzoeken

De review includeerde RCT's met een duur van minimaal 24 weken, waarin GLP-1-RA werden vergeleken met andere bloedglucoseverlagende medicatie of met placebo. Er werden 28 RCT's gevonden, waarvan er 7 (n = 4255) het optreden van fracturen rapporteerden. Hiervan vergeleken er twee GLP-1-RA met placebo, twee met glimepiride, één met insuline glargine, één met premixed insuline aspart, en één met sitagliptine. In geen van deze RCT's was een fractuur de primaire uitkomstmaat, maar meestal werd dit als een ernstige bijwerking (SAE) gerapporteerd.

#### Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van het bewijs was zeer laag. Er werd afgewaardeerd vanwege inconsistentie en zeer ernstige onnauwkeurigheid van de resultaten. Er werd niet vermeld welke onderzoeken door de industrie waren gefinancierd.

### *Uitkomsten*

- *Fracturen*: er werden in totaal 19 fracturen gerapporteerd: 13 in de GLP-1-RA-groepen (n = 2918) en 6 in de controlegroepen (n = 1337). De gepoolde OR voor GLP-1-RA versus controle was 0,75 (95%-BI 0,28 tot 2,02) (kwaliteit van bewijs zeer laag).

### **Conclusie**

Het is onzeker of er een klinisch relevant verschil is in het optreden van fracturen tussen GLP-1-receptoragonisten en placebo of andere bloedglucoseverlagende middelen (kwaliteit van bewijs zeer laag)

## **H. GALWEGPATHOLOGIE**

### **Resultaten**

#### *Resultaat zoekactie*

De zoekactie leverde een relevant systematisch literatuuronderzoek op [Monami 2017b]. De selectiecriteria van dit literatuuronderzoek zijn vermeld in [tabel 16]. In de aanvullende search werden een cohortonderzoek naar het voorkomen van galwegpathologie bij diabetespatiënten [Faillie 2016] en een RCT (de EXSCEL-trial) gevonden [Holman, 2017].

#### *Beschrijving onderzoeken*

In de systematische review werden 113 RCT's (n = 59.850) met een minimale follow-upduur van twaalf weken (gemiddeld 41,7 weken) geïnccludeerd waarin GLP-1-RA met andere bloedglucoseverlagende medicatie of placebo werd vergeleken. Drieëntwintig hiervan rapporteerden niet over galstenen en 64 hiervan rapporteerden geen enkel geval van galstenen in alle behandelarmen. Voor de analyse werden daarom 26 RCT's (n = 32.104) gebruikt [Monami 2017b].

In het cohortonderzoek werden 71.369 patiënten met diabetes mellitus type 2 geïnccludeerd. De patiënten kregen een eerste voorschrift voor een oraal bloedglucoseverlagend middel of GLP-1-RA tussen 1998 en 2013. De patiënten werden gevolgd gedurende 227.994 patiëntjaren. In de analyses werd onderzocht of er een associatie was tussen het gebruik van GLP-1-RA en ziekenhuisopname (inclusief dagopname) voor galwegpathologie (onder andere: galstenen, cholecystitis, cholangitis, galsteen-pancreatitis).

Zie onder A voor een beschrijving van EXSCEL.

#### *Kwaliteit van bewijs*

De kwaliteit van het bewijs was laag. In de SR werd afgewaardeerd vanwege het risico op vertekening en onnauwkeurigheid van de resultaten. Bovendien waren de meeste geïnccludeerde onderzoeken door de industrie gefinancierd (hiervoor is niet afgewaardeerd). Het cohortonderzoek ging uit van lage kwaliteit van bewijs en er waren geen redenen om dit op te waarderen.

### *Uitkomsten*

- *Galstenen*: er werden in het systematische literatuuronderzoek in totaal 240 gevallen van galstenen gerapporteerd in 26 RCT's. De OR voor GLP-1-RA versus controle was 1,30 (95%-BI 1,01 tot 1,68) (kwaliteit van bewijs laag door risico op vertekening en onnauwkeurigheid).
- *Cholecystitis en galstenen*: in de EXSCEL-trial trad de samengestelde uitkomst cholecystitis en/of galstenen op bij 178 van de 7345 deelnemers in de exenatidegroep (2,4%) en bij 146 van de 7389 deelnemers in de placebogroep (2,0%). Er is geen HR berekend.
- *Ziekenhuisopname (inclusief dagopname) voor galwegpathologie*: Er werd een vergelijking gemaakt tussen patiënten die 2 of meer orale bloedglucoseverlagende middelen gebruikten (170 gebeurtenissen in 51.041 patiëntjaren) en patiënten die een GLP-1-RA gebruikten (30 gebeurtenissen in 4916 patiëntjaren). De gecorrigeerde HR voor GLP-1-RA vergeleken met twee of meer bloedglucoseverlagende middelen was 1,79 (95%-BI 1,21 tot 2,67) (kwaliteit van bewijs laag vanwege observationeel onderzoek).

### **Conclusie**

GLP-1-receptoragonisten leiden mogelijk tot een toename van galstenen en andere galwegpathologie in vergelijking tot andere bloedglucoseverlagende medicatie of placebo (kwaliteit van bewijs laag).

### **Overkoepelende conclusie veiligheid van GLP-1-receptoragonisten**

GLP-1-receptoragonisten lijken niet te leiden tot een toename aan sterfte aan alle oorzaken, sterfte aan cardiovasculaire oorzaken, acuut coronair syndroom, beroerte, hartfalen en tumoren in het algemeen in vergelijking tot placebo of andere bloedglucoseverlagende middelen, al is een verhoogd risico op beroerte,

pancreatitis en tumoren niet uit te sluiten. Ook de kans op retinopathie lijkt niet verhoogd, al kan dit voor liraglutide niet worden uitgesloten en is dit voor lixisenatide niet onderzocht.

GLP-1-receptoragonisten leiden mogelijk tot een toename van galstenen en andere galwegpathologie. Het is onzeker of GLP-1-receptoragonisten de kans op pancreascarcinoom, schildkliercarcinoom of fracturen verhogen.

Waarschijnlijk leiden GLP-1-receptoragonisten tot meer gastro-intestinale bijwerkingen (misselijkheid, braken, diarree) in vergelijking tot placebo of behandeling met andere bloedglucoseverlagende middelen. Hoewel dit geen ernstige bijwerkingen zijn, stopt een deel van de patiënten de behandeling hierdoor. Ook huidreacties bij de injectieplaats kunnen zo invaliderend zijn dat patiënten de behandeling staken.

#### 4.10 Noot 76: GLP-1-receptoragonisten: plaatsbepaling stap 2 van de behandeling

##### Achtergrond

Als patiënten met leefstijladviesing en metformine niet de gewenste HbA<sub>1c</sub>-verlaging bereiken, kan een tweede bloedglucoseverlagend middel worden toegevoegd. Momenteel wordt daarvoor de voorkeur gegeven aan een sulfonylureumderivaat, in het bijzonder gliclazide. Er zijn de laatste jaren meerdere groepen geneesmiddelen op de markt gekomen die hiervoor ook in aanmerking kunnen komen. Eén hiervan is de groep GLP-1-receptoragonisten.

##### Uitgangsvraag

Wat is de optimale behandeling van personen met diabetes mellitus type 2 die met alleen metformine de HbA<sub>1c</sub>-streefwaarde niet bereiken: toevoeging van een sulfonylureumderivaat of een GLP-1-receptoragonist?

*Vergelijking: metformine + GLP-1-receptoragonist versus metformine + sulfonylureumderivaat.*

##### Uitkomstmaten

- Sterfte (aan alle oorzaken) (cruciaal)
- Cardiovasculaire sterfte (cruciaal)
- Macrovasculaire morbiditeit (cruciaal)
- Microvasculaire morbiditeit (cruciaal)
- Verandering HbA<sub>1c</sub> (belangrijk)
- Gewichtsverandering (belangrijk)
- Kwaliteit van leven (cruciaal)
- Ziekenhuisopnames (belangrijk)
- Hypoglykemieën (belangrijk)
- Overige bijwerkingen (zie ook noot 75)

##### Methoden

Er is een systematische literatuurzoekactie naar RCT's en SR's uitgevoerd in PubMed in april 2016.

##### Resultaten

###### Resultaat zoekactie

De zoekactie leverde één relevant systematisch literatuuronderzoek op. Dit was een Evidence Report van de Agency for Healthcare Research and Quality en is gepubliceerd als een peer-reviewed artikel [Maruthur 2016], maar ook als een uitgebreid, vrij toegankelijk rapport op internet [Bolen 2016]. De selectiecriteria van dit literatuuronderzoek zijn vermeld in [tabel 6]. Een aanvullende search na de zoekdatum van dit literatuuronderzoek leverde geen nieuwe RCT's op.

###### Beschrijving onderzoeken

De review includeerde 177 RCT's en 25 observationele onderzoeken. Hiervan waren 6 RCT's (n = 2871) en 1 cohortonderzoek (n = 29.437) relevant voor de uitgangsvraag:

- Gallwitz 2012: RCT (n = 1029) uitgevoerd in 14 landen, voornamelijk in Europa. Patiënten hadden DM type 2 en een HbA<sub>1c</sub> 6,5-9%, BMI 25-40 kg/m<sup>2</sup> en gebruikten een maximaal getolereerde metforminedosering. Zij werden gerandomiseerd (open label; de onderzoekers waren wel geblindeerd) naar exenatide (n = 515) of glicempiride (n = 514). De randomisatie werd gestratificeerd naar baseline HbA<sub>1c</sub>. De exenatidedosering was 5 microg tweemaal daags gedurende vier weken en daarna 10 microg tweemaal daags; de aanbevolen glicempiridedosering was bij aanvang 1 mg eenmaal



daags en werd elke vier weken aangepast, aan de hand van de tolerantie, tot de maximaal getolereerde dosis en volgens de plaatselijke richtlijnen. De gemiddelde follow-up tijd was ongeveer twee jaar [Gallwitz 2012].

- Ahren 2014: RCT (n=1049, waarvan 632 in groepen die relevant zijn voor de uitgangsvraag) uitgevoerd in tien landen. Patiënten hadden T2DM en HbA<sub>1c</sub> 7-10%, BMI 20-45 kg/m<sup>2</sup> en gebruikten metformine in een dosering van meer dan 1500 mg/dag of de maximaal getolereerde dosering. Zij werden gerandomiseerd naar albiglutide 30 mg eenmaal per week (n = 315) of glimepiride 2 mg eenmaal daags (n = 317). Randomisatie was dubbelblind, met placebo voor de niet-toegewezen middelen, en werd gestratificeerd naar baseline HbA<sub>1c</sub>, doorgemaakt myocardinfarct en leeftijd. Na randomisatie werd bij persisterende hyperglykemie opgetitreerd tot maximaal 50 mg albiglutide eenmaal per week of maximaal 4 mg glimepiride eenmaal daags. Na 104 weken werden de eindpunten bepaald [Ahren 2014].
- Zhang 2012: RCT (n = 42) specifiek naar nefropathie, uitgevoerd in China. Gehospitaliseerde patiënten met T2DM, HbA<sub>1c</sub> 7-10% en 24 uursurinealbumine 30-300 mg werden ingesloten en gerandomiseerd naar exenatide (n = 19) of glimepiride (n = 23) (blinding niet vermeld). Daarnaast gebruikten zij 1000-1500 mg metformine per dag. De dosering van exenatide was bij de start 5 microg tweemaal daags gedurende 4 weken en werd daarna gedurende 12 weken verhoogd tot 10 microg tweemaal daags. De dosering van glimepiride was 1-4 mg en werd opgehoogd aan de hand van de bloedglucoseniveaus. De duur van het onderzoek was 16 weken [Zhang 2012].
- Derosa 2011: RCT (n = 111) uitgevoerd in Italië, waarin patiënten met T2DM geïncludeerd werden met HbA<sub>1c</sub> > 8% en BMI 25-30 kg/m<sup>2</sup>. Zij gebruikten metformine in variërende doseringen (1000-2000 mg/dag) en konden doseringen van 2500 mg of hoger niet verdragen. De patiënten werden gerandomiseerd naar exenatide 5 microg tweemaal daags (n = 57) of glimepiride 1 mg driemaal daags (n = 54) en na 1 maand getitreerd tot exenatide 10 microg tweemaal daags of glimepiride 2 mg driemaal daags gedurende 12 maanden [Derosa 2011].
- Yang 2011: RCT (n = 929) uitgevoerd in China, Zuid-Korea en India. Patiënten hadden T2DM en gebruikten een of meer orale glucoseverlagende middelen. HbA<sub>1c</sub> was 7-11% bij monotherapie en 7-10% bij patiënten die meerdere middelen gebruikten. BMI was ≤ 45 kg/m<sup>2</sup>. Bij aanvang van het onderzoek werden de glucoseverlagende middelen gestopt, met uitzondering van metformine die in drie weken werd verhoogd tot 2000 mg/dag, gevolgd door een onderhoudsperiode van drie weken. Patiënten die na afloop van deze periode een nuchter plasmaglucose tussen 7 en 12,8 mmol/l hadden, werden gerandomiseerd naar een van drie doseringen liraglutide (0,6, 1,2 of 1,8 mg eenmaal daags) of glimepiride (4 mg eenmaal daags). Randomisatie was gestratificeerd naar mono- of combinatietherapie voor de start van de trial. De RCT was placebogecontroleerd (double-dummy). Bij intolerantie mocht de metforminedosering worden verlaagd tot minimaal 1500 mg/dag. De RCT duurde 16 weken [Yang 2011].
- Derosa 2010: RCT (n = 128) uitgevoerd in Italië, waarin patiënten met T2DM geïncludeerd werden met HbA<sub>1c</sub> > 8%, BMI 25-30 kg/m<sup>2</sup> en metforminetherapie in een gemiddelde dosering van 1500±500 mg/dag. De patiënten konden een maximale metforminedosering niet verdragen. Zij werden gerandomiseerd naar exenatide 5 microg tweemaal daags (n = 63) of glibenclamide 2,5 mg driemaal daags (n = 65) en na 1 maand getitreerd tot exenatide 10 microg tweemaal daags of glibenclamide 5 mg driemaal daags gedurende 12 maanden [Derosa 2010].
- Mogensen 2014: prospectief cohortonderzoek (n = 29.437) uitgevoerd in Denemarken. Patiënten met T2DM zonder myocardinfarct of beroerte die startten met een combinatie van metformine en een sulfonylureumderivaat (glibenclamide, gliclazide, glimepiride, tolbutamide of glipizide), DPP-4 remmer, GLP-1-receptoragonist (exenatide of liraglutide) of insuline werden gevolgd voor het risico op sterfte (cardiovasculair of ongeacht de oorzaak) gedurende een mediaan van 2,1 jaar (interkwartielrange 1,0 tot 3,3 jaar). 25.092 patiënten gebruikten een sulfonylureumderivaat, 4345 een GLP-1 receptoragonist [Mogensen 2014].

Zie noot 69 en 72 voor een uitgebreidere beschrijving van de review.

#### *Kwaliteit van bewijs*

De kwaliteit van het bewijs varieerde van redelijk tot zeer laag. Er werd in veel gevallen afgewaardeerd vanwege het risico op vertekening. Daarnaast werd er soms afgewaardeerd vanwege inconsistentie, indirect bewijs of onnauwkeurigheid van de resultaten.

#### *Uitkomsten*

Voor het GRADE evidenceprofiel zie [tabel 40].

- *Sterfte (aan alle oorzaken en cardiovasculair)*: twee RCT's (n = 1661) met twee jaar follow-up, waarvan de een metformine plus albiglutide en de ander metformine plus exenatide vergeleek met metformine plus glimepiride, vonden vergelijkbare aantallen sterfgevallen in beide groepen (ongeveer 1% in twee jaar) [Ahren 2014, Gallwitz 2012]. In het cohortonderzoek was het gecorrigeerde RR voor een GLP-1-receptoragonist vergeleken met een sulfonylureumderivaat (beide toegevoegd aan metformine) na een mediane follow-upduur van 2,1 jaar 0,77 (95%-BI 0,51 tot 1,17) voor sterfte door alle oorzaken en 0,89 (95%-BI 0,47 tot 1,68) voor sterfte door een cardiovasculaire oorzaak [Mogensen 2014].
- *Macrovasculaire morbiditeit*: geen van de geïncludeerde onderzoeken rapporteerde over deze uitkomstmaat.
- *Microvasculaire morbiditeit*: slechts één RCT (n = 42, patiënten met microalbuminurie) rapporteerde over nefropathie. In de groep die metformine en exenatide kreeg daalde het 24 uursalbuminegehalte van 107 naar 65 mg, in de groep die metformine en glimepiride kreeg daalde het van 111 naar 106 mg (verschil 37 mg per dag; 95%-BI niet berekend; p < 0,001) [Zhang 2012]. Over neuropathie en retinopathie werd in geen van de geïncludeerde onderzoeken gerapporteerd.
- *Verandering HbA<sub>1c</sub>*: alle RCT's rapporteerden deze uitkomstmaat. De drie kleinste RCT's (n = 281), waarin metformine plus een sulfonylureumderivaat (tweemaal glimepiride, eenmaal glibenclamide) werd vergeleken met metformine plus exenatide gedurende maximaal een jaar, werden gepoold en lieten een verschil tussen de groepen zien van 0,26% (95%-BI 0,03% tot 0,48%) in het voordeel van metformine plus een sulfonylureumderivaat, maar dit verschil was niet klinisch relevant [Derosa 2011, Derosa 2010, Zhang 2012]. De overige RCT's (n = 2590) konden niet gepoold worden vanwege heterogeniteit. Het gemiddelde verschil tussen de groepen varieerde in deze RCT's tussen 0,3% in het voordeel van de GLP-1-receptoragonist (exenatide, albiglutide of liraglutide) tot 0,3% in het voordeel van glimepiride [Ahren 2014, Gallwitz 2012, Yang 2011].
- *Gewichtsverandering*: vier RCT's (n = 1800) rapporteerden gewichtsveranderingen, maar door verschillen in medicatie, dosering en duur van de onderzoeken konden de gegevens niet gepoold worden. In alle onderzoeken nam het gewicht af in de metformine plus GLP-1 receptoragonistgroepen (tweemaal exenatide, eenmaal liraglutide, eenmaal albiglutide) en in drie van de vier RCT's nam het toe in de metformine plus sulfonylureumderivaatgroepen (eenmaal glibenclamide, tweemaal glimepiride). Het gemiddelde verschil tussen de groepen in de afzonderlijke RCT's was 1,9 tot 2,5 kg (afhankelijk van de dosering GLP-1 RA) [Yang 2011], 2,4 kg [Ahren 2014], 2,7 kg [Derosa 2011] en 12,3 kg [Derosa 2010].
- *Kwaliteit van leven en ziekenhuisopnames*: deze uitkomstmaten zijn niet onderzocht in de review.
- *Hypoglykemieën*: drie RCT's (n = 2590) rapporteerden het aantal hypoglykemieën, maar door verschillen in onderzoeksduur en definities van hypoglykemie konden de resultaten niet gepoold worden [Ahren 2014, Gallwitz 2012, Yang 2011]. Hypoglykemieën (licht/matig/totaal) traden minder vaak op in de metformine plus GLP-1 receptoragonistgroepen (exenatide, albiglutide en liraglutide) dan in de metformine plus glimepiridegroepen. De OR's varieerden van 0,07 (95%-BI 0,03 tot 0,21) tot 0,29 (95%-BI 0,22 tot 0,37). Ernstige hypoglykemieën traden slechts zeer sporadisch op: in één RCT eenmaal in de metformine plus exenatidegroep [Gallwitz 2012], in een andere RCT tweemaal in de metformine plus glimepiridegroep [Yang 2011], en in de derde RCT helemaal niet [Ahren 2014].
- *Overige bijwerkingen*:
  - *Gastro-intestinale klachten*: drie RCT's (n = 1789) rapporteerden het optreden van diarree, misselijkheid en/of braken, maar door verschillen in onderzoeksduur konden de resultaten niet gepoold worden. In één RCT van één jaar kwamen diarree en braken in beide groepen weinig, maar ongeveer even vaak voor (exenatide: 3/65; glibenclamide: 2/65), terwijl deze bijwerkingen in de andere RCT's vaker voorkwamen, vooral in de GLP-1-receptoragonistgroepen (Ahren 2014, duur twee jaar: albiglutide: 11,9% diarree, 8,9% misselijkheid, 5,6% braken; glimepiride: 8,6% diarree, 5,2% misselijkheid, 3,6% braken; Gallwitz 2012, duur 4 jaar: exenatide: 12% diarree, 29% misselijkheid, 9% braken; glimepiride: 7% diarree, 2% misselijkheid, 2% braken).
  - *Maligniteit* werd in twee RCT's gerapporteerd, maar trad slechts sporadisch op (viermaal in de GLP-1-receptoragonistgroepen en eenmaal in de SU-groepen).
  - *Pancreatitis* werd in één RCT gerapporteerd, maar trad slechts sporadisch op (eenmaal in beide groepen).

## Conclusie

Op basis van directe vergelijkingen:

- Het is onzeker hoe GLP-1-receptoragonisten zich verhouden tot sulfonylureumderivaten op de uitkomstmaten sterfte aan alle oorzaken en sterfte aan cardiovasculaire oorzaken (kwaliteit van bewijs zeer laag).
- Er is waarschijnlijk geen klinisch relevant verschil in HbA<sub>1c</sub>-daling tussen GLP-1-receptoragonisten en sulfonylureumderivaten (kwaliteit van bewijs redelijk).
- GLP-1-receptoragonisten lijken tot een geringe afname van het gewicht te leiden, terwijl gebruik van een sulfonylureumderivaat gepaard lijkt te gaan met een geringe gewichtstoename (kwaliteit van bewijs laag).
- GLP-1-receptoragonisten leiden waarschijnlijk tot een reductie in lichte/matige hypoglykemieën in vergelijking tot de sulfonylureumderivaten glibenclamide en glibenclamide (kwaliteit van bewijs redelijk).
- Het is onzeker hoe GLP-1-receptoragonisten zich verhouden tot sulfonylureumderivaten op de uitkomstmaat ernstige hypoglykemieën (kwaliteit van bewijs zeer laag).
- GLP-1-receptoragonisten lijken tot een toename van gastro-intestinale bijwerkingen te leiden in vergelijking tot een sulfonylureumderivaat (kwaliteit van bewijs laag).
- Over macrovasculaire morbiditeit, microvasculaire morbiditeit, kwaliteit van leven en ziekenhuisopnames was geen onderzoek beschikbaar.

#### 4.11 Noot 77: GLP-1-receptoragonisten: plaatsbepaling stap 3 van de behandeling

De resultaten in deze tekst zijn afkomstig uit de NIV Richtlijn Diabetes mellitus type 2 [NIV 2018a]. De paragraaf *Van bewijs naar aanbeveling* en *Aanbeveling* zijn door de werkgroep geformuleerd aan de hand van deze resultaten en de gegevens uit noot 75.

##### Achtergrond

Als patiënten met metformine en een sulfonylureumderivaat niet de gewenste verlaging van het HbA<sub>1c</sub> bereiken, kan als derde stap worden gestart met (middel)langwerkende NPH-insuline. Er zijn de laatste jaren meerdere groepen geneesmiddelen op de markt gekomen die hiervoor ook in aanmerking kunnen komen. Een voorbeeld hiervan zijn de GLP-1-receptoragonisten.

##### Uitgangsvraag

Wat is de optimale behandeling van personen met diabetes mellitus type 2 die met metformine en een sulfonylureumderivaat de HbA<sub>1c</sub>-streefwaarde niet bereiken: toevoeging van eenmaal daags (middel) langwerkende insuline of een GLP-1-receptoragonist?

*Vergelijking: metformine (+ sulfonylureumderivaat) + 1 dd insuline versus metformine (+ sulfonylureumderivaat) + GLP-1-receptoragonist.*

##### Uitkomstmaten

- Sterfte (aan alle oorzaken) (cruciaal)
- Cardiovasculaire sterfte (cruciaal)
- Acut coronair syndroom (cruciaal)
- Beroerte (cruciaal)
- Microvasculaire morbiditeit (cruciaal)
- Verandering HbA<sub>1c</sub> (belangrijk)
- Gewichtsverandering (belangrijk)
- Kwaliteit van leven (cruciaal)
- Hypoglykemie (belangrijk)
- Ziekenhuisopnames (belangrijk)
- Overige bijwerkingen (zie ook noot 75)

##### Methoden

Er is een systematische literatuurzoekactie naar RCT's en SR's uitgevoerd door de NIV in mei 2016 [NIV 2018a].

##### Resultaten

###### Resultaat zoekactie

De zoekactie leverde één systematisch literatuuronderzoek op [Singh 2017].

### Beschrijving onderzoeken

In het literatuuronderzoek, dat van goede kwaliteit was, werden RCT's geïnccludeerd waarin een GLP-1-receptoragonist wordt vergeleken met eenmaal daags (basaal) insuline (insuline detemir, insuline glargine, insuline degludec of NPH-insuline) bij patiënten met diabetes mellitus type 2 die onvoldoende reageren op behandeling met tenminste één oraal bloedglucoseverlagend middel. Er werden 15 RCT's geïnccludeerd met een onderzoeksduur van tenminste 16 weken. Het zijn allen 'open-label'-RCT's; de behandelduur varieert tussen 24 en 156 weken. De onderzoeksgrootte varieert tussen 17 tot 111 patiënten per arm in de kleinere RCT's en 180 tot 496 per arm in de grotere RCT's.

De RCT's zijn overwegend van redelijke kwaliteit. Vrijwel alle RCT's werden gesponsord door de fabrikant van de GLP-1-receptoragonist. Het literatuuronderzoek werd verricht door adviesleden/medewerkers van fabrikanten.

In 11 RCT's werden patiënten met metformine, al dan niet gecombineerd met een sulfonylureumderivaat, behandeld, in 3 RCT's met een thiazolidinedion (niet gespecificeerd welke) en in 1 RCT ontving bijna de helft van de patiënten geen metformine maar alleen een sulfonylureumderivaat. De onderzochte GLP-1-receptoragonisten waren: lixisenatide (20 µg 1x/dag) en exenatide (10 µg 2x/dag), liraglutide (1,8 mg 1x/dag), dulaglutide (0,75 of 1,5 mg 1x/week), albiglutide (30 mg 1x/week), en exenatide-LAR (long acting release; 2 mg 1x/week). Er waren geen RCT's waarin vergeleken werd met NPH-insuline. De meeste RCT's onderzochten insuline glargine, in 1 RCT werd insuline detemir onderzocht en in 1 RCT insuline degludec.

De patiënten waren overwegend van middelbare leeftijd (52-60 jaar), met een diabetesduur van 5-10 jaar en een BMI van 30-36 kg/m<sup>2</sup>. Het gemiddelde HbA<sub>1c</sub> varieerde bij inclusie tussen de 8,0 en 9,1%. Patiënten met een klinisch significante voorgeschiedenis van (recente) hart- en vaatziekten, maligniteit, nier-, lever- en gastro-intestinale aandoeningen (inclusief pancreatitis) werden vaak uitgesloten. Patiënten met (een hoog risico op) ernstige comorbiditeit, met name cardiovasculaire aandoeningen, en/of een hoog risico op (ernstige) hypoglykemische episodes werden vaak geëxcludeerd.

### Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van het bewijs varieerde van hoog tot zeer laag. Er werd in veel gevallen afgewaardeerd vanwege:

- **Kans op vertekening:** de interventie was niet geblindeerd. Dit heeft een mogelijke invloed op de dosering insuline en daarmee op het HbA<sub>1c</sub> en het gewicht. Daarnaast heeft dit een mogelijke invloed op het optreden van en rapportage van hypoglykemische episodes, mede door onevenredigheid in het aantal glucosemetingen.
- **Indirect bewijs:** onduidelijkheid over cardiovasculair risicomanagement; de meta-analyses zijn uitgevoerd bij andere doseringen van de GLP-1-receptoragonisten dan in Nederland wordt geadviseerd. Door de NIV zijn meta-analyses uitgevoerd bij de in Nederland geadviseerde doseringen; alleen voor liraglutide zijn de resultaten vermeld voor een hogere (1,8 mg/dag) dan in Nederland gangbare (1,2 mg/dag) dosering.
- **Onnauwkeurigheid in de resultaten:** voor enkele uitkomstmaten werd afgewaardeerd in verband met de geringe onderzoeksomvang en de te korte onderzoeksduur. Ook was er soms overlap met het minimaal klinisch relevante effect.

### Uitkomsten

- **Sterfte (aan alle oorzaken), cardiovasculaire sterfte, cardiovasculaire morbiditeit, microvasculaire morbiditeit:** slechts 3 RCT's rapporteren in totaal minder dan 10 sterfgevallen en bij minder dan 50 patiënten is sprake van cardiovasculaire morbiditeit (op een totaal van 6630 patiënten), waarbij de aantallen vrijwel gelijk verdeeld zijn over de behandelgroepen. De omvang en looptijd van de onderzoeken zijn onvoldoende om hier een uitspraak over te doen.
- **Verandering HbA<sub>1c</sub>:** de HbA<sub>1c</sub>-daling was vergelijkbaar tussen de 2 behandelgroepen (MD bij 26 (± 10) weken: 0,07% (95%-BI -0,24% tot 0,10%; n = 4594 patiënten) ten gunste van GLP-1-agonisten). Data over de langere termijn zijn beperkt beschikbaar, maar geven een vergelijkbaar beeld: gemiddelde groepsverschillen variëren tussen -0,45% en 0,19% bij een onderzoeksduur tot drie jaar (kwaliteit van bewijs redelijk).
- **Kwaliteit van leven:** drie RCT's rapporteren over kwaliteit van leven. In deze RCT's worden op een deel van de scorelijsten significante verschillen gevonden, ten gunste van de GLP-1-receptoragonisten. Deze verschillen zijn echter allemaal kleiner dan een halve standaarddeviatie en zijn daarmee waarschijnlijk klinisch niet relevant (kwaliteit van bewijs zeer laag).
- **Gewichtsverandering:** alle RCT's laten een afname in lichaamsgewicht zien bij behandeling met een GLP-1-receptoragonist (gemiddelde afname met 0,5-5,5 kg in 26 ±10 weken) en alle RCT's, (met

uitzondering van 1) een toename bij behandeling met insuline (gemiddelde toename 0,3-3,0 kg). MD - 3,7 kg (95%-BI -4,3 tot -3,0 kg, n = 6259); dit verschil is klinisch relevant (kwaliteit van bewijs redelijk).

- *Symptomatische hypoglykemie (bevestigd met plasmaglucoze  $\leq 3,9$  mmol/l)*: in 7 RCT's werd de uitkomstmaat bevestigde symptomatische hypoglykemie gerapporteerd (RR = 0,56 (95%-BI 0,39 tot 0,81; n = 3541) (kwaliteit van bewijs redelijk).
- *Ernstige hypoglykemie (noodzaak tot hulp door anderen)*: ernstige hypoglykemische episodes zijn zeldzaam in beide behandelgroepen: in totaal 41 patiënten in 10 RCT's (20 in de GLP-1-receptoragonistgroep en 21 in de basaal insulinegroep). In 5 RCT's traden geen ernstige hypoglykemieën op. Door de geringe onderzoeksomvang is een betrouwbare uitspraak niet mogelijk.
- *Bijwerkingen*: er lijkt geen verschil te bestaan in frequentie van optreden van ernstige bijwerkingen: 2,8-8,8% (gemiddeld 4,8%) in de GLP-1-receptoragonistgroepen, en 2,0-10,7% (gemiddeld 4,9%) in de basaal insulinegroepen (11 RCT's) (kwaliteit van bewijs zeer laag).

De meest voorkomende bijwerkingen zijn milde gastro-intestinale bijwerkingen, deze treden significant vaker op bij patiënten behandeld met GLP-1-receptoragonisten (gebaseerd op 12 RCT's): misselijkheid (9-57%, gemiddeld 25% in GLP-1-receptoragonistgroep versus 1-9%, gemiddeld 3% in basaal insulinegroep), braken (4-18%, gemiddeld 9% versus 0,4-9%, gemiddeld 2%), en diarree (7-19%, gemiddeld 11% versus 1-12%, gemiddeld 4,5%) (kwaliteit van bewijs hoog).

Een viertal RCT's rapporteert daarnaast een hogere frequentie van huidreacties bij de injectieplaats ten tijde van gebruik van GLP-1-receptoragonisten: 8-35% (gemiddeld 19%) in vergelijking tot 2-2,5% (gemiddeld 1,1%) bij injectie van basaal insuline (kwaliteit van bewijs hoog).

Een groter aantal patiënten trekt zich terug uit de RCT's vanwege een adverse event in de GLP-1-agonistgroepen: 2-14% (gemiddeld 6,1%) versus 0-5% (gemiddeld 1,9%) van de patiënten in de basaal insulinegroepen (14 RCT's).

## Conclusie

Op basis van directe vergelijkingen:

- Het is niet onderzocht hoe GLP-1-receptoragonisten zich verhouden tot *NPH-insuline* in aanvulling op de behandeling met metformine (al dan niet in combinatie met een sulfonyleureumderivaat).
- GLP-1-receptoragonisten en eenmaal daags een *langwerkende insulineanaloog* zijn waarschijnlijk even effectief in het verlagen van het HbA<sub>1c</sub> (kwaliteit van bewijs redelijk).
- GLP-1-receptoragonisten resulteren waarschijnlijk in een afname van het lichaamsgewicht, terwijl behandeling met *langwerkende insulineanalogen* waarschijnlijk tot een stijging van het lichaamsgewicht leidt (kwaliteit van bewijs redelijk).
- GLP-1-receptoragonisten gaan waarschijnlijk gepaard met een lagere kans op een symptomatische hypoglykemie dan *langwerkende insulineanalogen* (kwaliteit van bewijs redelijk).
- Er lijken geen verschillen in het optreden van ernstige hypoglykemie tussen GLP-1-receptoragonisten en *langwerkende insulineanalogen* (kwaliteit van bewijs laag).
- GLP-1-receptoragonisten leiden vaker tot gastro-intestinale bijwerkingen en huidreacties bij de injectieplaats dan *langwerkende insulineanalogen* (kwaliteit van bewijs hoog).
- Het is onzeker hoe GLP-1-receptoragonisten zich verhouden tot *NPH-insuline* of *langwerkende insulineanalogen* wat betreft kwaliteit van leven en het optreden van ernstige bijwerkingen (kwaliteit van bewijs zeer laag).
- Het is niet (voldoende) onderzocht hoe GLP-1-receptoragonisten zich verhouden tot *langwerkende insulineanalogen* voor sterfte, cardiovasculaire morbiditeit, microvasculaire morbiditeit en ziekenhuisopnames.

### 4.12 Noot 78: GLP-1-receptoragonisten: plaatsbepaling stap 4 van de behandeling

De resultaten in deze tekst zijn afkomstig uit de NIV Richtlijn Diabetes mellitus type 2 [NIV 2018a]. De paragraaf *Van bewijs naar aanbeveling* en *Aanbeveling* zijn door de werkgroep geformuleerd aan de hand van deze resultaten en de gegevens uit noot 75.

#### Achtergrond

Als patiënten met metformine (met of zonder een sulfonyleureumderivaat) en eenmaal daags (middel)langwerkende insuline niet de gewenste HbA<sub>1c</sub>-daling bereiken, kan als vierde stap de

insulinetherapie worden geïntensiveerd. Het zou ook een optie kunnen zijn om in plaats van intensivering van de insulinetherapie een GLP-1-receptoragonist toe te voegen.

*Vergelijking: metformine (+ sulfonylureumderivaat) + 1dd insuline + GLP-1-receptoragonist versus metformine + intensivering insulineregime (basaal bolusinsuline).*

#### *Uitgangsvraag*

Wat is de optimale behandeling van personen met diabetes mellitus type 2 die onvoldoende reageren op metformine (met of zonder sulfonylureumderivaat) en basaal insuline: toevoeging van een GLP-1-receptoragonist of toevoeging van kortwerkend (bolus)insuline?

#### *Uitkomstmaten*

- Sterfte aan alle oorzaken (cruciaal)
- Cardiovasculaire sterfte (cruciaal)
- Acuut coronair syndroom (cruciaal)
- Beroerte (cruciaal)
- Microvasculaire morbiditeit (cruciaal)
- Verandering HbA<sub>1c</sub> (belangrijk)
- Gewichtsverandering (belangrijk)
- Kwaliteit van leven (cruciaal)
- Hypoglykemie (belangrijk)
- Ziekenhuisopnames (belangrijk)
- Overige bijwerkingen (zie ook noot 75)

#### **Methoden**

Er is een systematische literatuurzoekactie naar RCT's en SR's uitgevoerd door de NIV in mei 2016 [NIV 2018a].

#### **Resultaten**

##### *Resultaat zoekactie*

De zoekactie leverde vier relevante RCT's op [Diamant 2014, Mathieu 2014, Rosenstock 2014, Rosenstock 2016].

##### *Beschrijving onderzoeken*

De vier RCT's waren open-label multinationale RCT's (12-18 landen, 108-210 klinische locaties) met parallel design, gesponsord door de fabrikant van de GLP-1-receptoragonist, en met een behandelduur van 26-30 weken. Drie RCT's waren non-inferioriteits-RCT's met afname in HbA<sub>1c</sub> als primaire uitkomstmaat (inferioriteitsmarge 0,4%) [Diamant 2014, Rosenstock 2014, Rosenstock 2016]; in Mathieu 2014 ontbrak een powerberekening [Mathieu 2014]. De onderzoeksgrootte varieerde van 88 patiënten per arm in de RCT van Mathieu [Mathieu 2014] tot 281-289 per arm in de overige drie RCT's [Diamant 2014, Rosenstock 2014, Rosenstock 2016].

De patiënten waren overwegend blank (Kaukasisch; 62-94%), van middelbare leeftijd (55-61 jaar), met een diabetesduur van 11-13 jaar en een BMI van 32 kg/m<sup>2</sup>. Het gemiddelde HbA<sub>1c</sub> varieerde bij inclusie tussen de 7,7 en 8,5%.

Patiënten met een klinisch significante voorgeschiedenis van (recente) hart- en vaatziekten, maligniteit, nier-, lever- en gastro-intestinale aandoeningen (inclusief pancreatitis) werden uitgesloten. Rosenstock 2016 sloot ook patiënten met een hoge bloeddruk (SBP > 180 mmHg of DBP > 95 mmHg) uit [Rosenstock 2016].

In alle RCT's werd toevoeging van een GLP-1-receptoragonist vergeleken met intensivering van insulinetherapie door toevoeging van een kortwerkend insuline: insuline aspart 1x/dag [Mathieu 2014], insuline lispro 3x/dag [Diamant 2014, Rosenstock 2014], insuline glulisine 1x/dag of 3x/dag [Rosenstock 2016]. In Mathieu [Mathieu 2014] en een van de armen van Rosenstock 2016 [Rosenstock 2016] was dus sprake van een beperkte intensivering van insulinetherapie met een enkele bolusinsuline ('basaal-plus'). De RCT's testten verschillende GLP-1-receptoragonisten en toedieningsschema's: subcutane injectie met een kortwerkende GLP-1-receptoragonist voor de twee grootste maaltijden (exenatide 2x/dag) [Diamant 2014] of een wekelijkse of eenmaal daagse subcutane injectie met een langwerkende GLP-1-receptoragonist (liraglutide 1x/dag [Mathieu 2014]; albiglutide 1x/week [Rosenstock]; lixisenatide 1x/dag [Rosenstock 2016]). Alle patiënten werden behandeld met basaal insuline. In drie RCT's doorliepen de patiënten een 'run-in'-fase (4-12 weken), waarin de insulinebehandeling werd geoptimaliseerd. In Mathieu is geen sprake van een 'run-in'-fase, maar waren deelnemers afkomstig uit

een eerdere RCT waarin met basaal insuline werd behandeld. De dosering van basaal insuline werd ten minste wekelijks bijgesteld aan de hand van nuchtere glucosemetingen, waarbij gestreefd werd naar een nuchtere glucosewaarde van 4,0-4,9 mmol/l [Mathieu 2014],  $\leq 5,6$  mmol/l zonder hypoglykemie [Diamant 2014, Rosenstock 2014] of 4,4-5,6 mmol/l [Rosenstock 2016].

#### *Kwaliteit van bewijs*

De kwaliteit van het bewijs varieerde van hoog tot zeer laag. Er werd in veel gevallen afgewaardeerd vanwege:

- Kans op vertekening: de interventie was niet geblindeerd. Dit heeft een mogelijke invloed op de dosering insuline en daarmee op het HbA<sub>1c</sub> en gewichtsverandering. Daarnaast heeft dit een mogelijke invloed op optreden en rapportage van hypoglykemische episodes, mede door onevenredigheid in het aantal glucosemetingen.
- Indirect bewijs: onduidelijkheid over cardiovasculair risicomanagement; ontbreken van patiënten met hoog risico op bijwerkingen en complicaties.
- Onnauwkeurigheid van de resultaten: voor enkele uitkomstmaten werd afgewaardeerd in verband met beschikbaarheid van slechts een enkele RCT.

#### *Uitkomsten*

- *Sterfte, cardiovasculaire sterfte, cardiovasculaire en microvasculaire morbiditeit*: in de geïncludeerde RCT's (n = 2140) overleden vijf patiënten en was bij zes patiënten sprake van cardiovasculaire morbiditeit, waarbij de aantallen vrijwel gelijk verdeeld waren over de behandelgroepen. De omvang en looptijd van de onderzoeken zijn onvoldoende om hier een uitspraak over te doen.
- *Verandering HbA<sub>1c</sub>*: de HbA<sub>1c</sub>-daling was vergelijkbaar tussen de 2 behandelgroepen (gemiddelde verschil bij 26-30 weken: -0,06% (95%-BI -0,23% tot 0,11%; n = 2140 patiënten) in het voordeel van GLP-1-receptoragonisten) (kwaliteit van bewijs redelijk).
- *Kwaliteit van leven*: één RCT [Mathieu 2014] rapporteerde over kwaliteit van leven en patiënttevredenheid. De resultaten lieten een statistisch significante verbetering zien in patiënttevredenheid en invloed van overgewicht op kwaliteit van leven in het voordeel van de GLP-1-receptoragonist. Deze verschillen zijn allemaal kleiner dan een halve standaarddeviatie en zijn daarmee waarschijnlijk klinisch niet relevant (kwaliteit van bewijs zeer laag).
- *Gewichtsverandering*: alle RCT's lieten een afname in lichaamsgewicht zien bij behandeling met een GLP-1-receptoragonist (gemiddelde afname met 0,6-2,8 kg in 26-30 weken) en een toename bij behandeling met bolusinsuline (gemiddelde toename 0,8-2,1 kg). Het gemiddelde verschil bedroeg -2,7 kg (95%-BI -3,9 tot -1,5 kg; n = 2140); dit verschil is klinisch relevant maar het 95%-BI overlapt met de grens voor klinische besluitvorming (kwaliteit van bewijs laag).
- *Symptomatische hypoglykemie (bevestigd met plasmaglucose, drempelwaarde tussen 3,0 en 3,9 mmol/l)*: de resultaten konden niet gepoold worden. Mathieu rapporteerde een gemiddelde van 1,0 symptomatische episodes per patiëntjaar in de GLP-1-receptoragonistgroep en 8,1 episodes per patiëntjaar in de basaal bolusgroep; RR 0,13; 95%-BI 0,08 tot 0,21. Een vergelijkbaar RR werd gevonden voor nachtelijke hypoglykemieën (RR 0,14; 95%-BI 0,05 tot 0,40) [Mathieu 2014]. Rosenstock 2014 vond 0,9 hypoglykemische episodes per patiëntjaar in de GLP-1-receptoragonistgroep en 2,3 episodes per patiëntjaar in de basaal bolusgroep (statistisch significant verschil). Nachtelijke episodes werden niet gerapporteerd [Rosenstock 2014]. Diamant vermeldde dat 30% (332 episodes) van de deelnemers in de GLP-1-receptoragonistgroep en 41% (870 episodes) van de deelnemers in de basaal bolusgroep ten minste één hypoglykemie doormaakte (p = 0,004); voor nachtelijke hypoglykemieën werd geen verschil waargenomen (25% vs. 27%; 232 vs. 297 episodes) [Diamant 2014]. Rosenstock 2016 rapporteerde dat 33% van de patiënten in de GLP-1-receptoragonistgroep, 39% in de 'basaal-plus'-groep en 45% in de basaal bolusgroep ten minste één hypoglykemie doormaakte. Het RR voor GLP-1-receptoragonist t.o.v. 'basaal-plus'-insuline was 0,75 (95%-BI 0,53 tot 1,06) en t.o.v. basaal bolusinsuline 0,49 (95%-BI 0,34 tot 0,69). Voor nachtelijke hypoglykemieën waren deze RR's 0,58 (95%-BI 0,37 tot 0,90) en 0,47 (95%-BI 0,30 tot 0,73) [Rosenstock 2016] (kwaliteit van bewijs redelijk).
- *Ernstige hypoglykemie (noodzaak tot hulp door anderen)*: ernstige hypoglykemische episodes waren zeldzaam in beide behandelgroepen. Het percentage patiënten dat een ernstige hypoglykemie doormaakte, varieerde tussen de verschillende groepen van 0% tot 2,2%. Door de geringe onderzoeksomvang is een betrouwbare uitspraak niet mogelijk, al zijn er enige aanwijzingen voor een niet-significant verlaagd risico bij behandeling met een GLP-1-receptoragonist in vergelijking tot bolusinsuline.
- *Ziekenhuisopname*: geen van de RCT's rapporteerde het aantal ziekenhuisopnames.

- *Bijwerkingen*: er lijkt geen verschil te bestaan in frequentie van optreden van bijwerkingen: 70-84% in de GLP-1-receptoragonistgroepen en 55-80% in de bolusinsulinegroepen. Een groter percentage patiënten trekt zich terug uit de RCT's vanwege bijwerkingen in de GLP-1-receptoragonistgroepen: 5,0-5,7% versus 0,4-2,6% in de bolusinsulinegroepen. Gastro-intestinale bijwerkingen, zoals misselijkheid en braken, zijn de meest voorkomende reden voor terugtrekking. Deze komen vaker voor in de GLP-1-receptoragonistgroepen dan in de bolusinsulinegroepen: misselijkheid (11-32% vs. 1-2%), braken (6-12% vs. 1-2%) en diarree (7-13% vs. 1-5%) (kwaliteit van bewijs hoog). Door de stringente in- en exclusiecriteria van de RCT's en hun geringe omvang en korte looptijd kan geen betrouwbare uitspraak worden gedaan over het risico op zeldzame (ernstige) bijwerkingen bij behandeling met GLP-1-receptoragonisten in vergelijking tot bolusinsuline. Ernstige bijwerkingen werden gemeld in 3,7-7,4% in zowel de GLP-1-receptoragonist- als de bolusinsulinegroepen (kwaliteit van bewijs zeer laag).

### Conclusie

- GLP-1-receptoragonisten en bolusinsuline, beide toegevoegd aan eenmaal daags langwerkend insuline, zijn waarschijnlijk even effectief in het verlagen van het HbA<sub>1c</sub> (kwaliteit van bewijs redelijk).
- GLP-1-receptoragonisten resulteren mogelijk in een afname van het lichaamsgewicht, terwijl behandeling met bolusinsuline mogelijk tot een stijging van het lichaamsgewicht leidt (kwaliteit van bewijs laag).
- GLP-1-receptoragonisten gaan waarschijnlijk gepaard met een lagere kans op een symptomatische hypoglykemie dan basaal bolusinsuline. Het is onzeker of er verschillen zijn in het optreden van ernstige hypoglykemie tussen GLP-1-receptoragonisten en bolusinsuline (kwaliteit van bewijs redelijk).
- GLP-1-receptoragonisten leiden vaker tot gastro-intestinale bijwerkingen dan bolusinsuline (kwaliteit van bewijs hoog).
- Het is onzeker hoe GLP-1-receptoragonisten zich verhouden tot bolusinsuline wat betreft het optreden van ernstige bijwerkingen en kwaliteit van leven (kwaliteit van bewijs zeer laag).
- Het is niet (voldoende) onderzocht hoe GLP-1-receptoragonisten zich verhouden tot bolusinsuline voor sterfte, cardiovasculaire morbiditeit, microvasculaire morbiditeit en ziekenhuisopnames.

## 4.13 Noot 79: Veiligheid van SGLT-2-remmers

### Achtergrond

Er zijn de laatste jaren meerdere groepen nieuwe bloeglucoseverlagende geneesmiddelen op de markt gekomen. Eén hiervan is de groep Natrium-glucose-cotransporter 2-remmers (SGLT-2-remmers). Deze middelen blokkeren de terugresorptie van glucose uit de voorurine naar het bloed, waardoor er meer glucose-excretie met de urine plaatsvindt en de bloedglucosespiegel daalt. Als gevolg van glucosurie is er een theoretisch verhoogd risico op onder andere urineweginfecties, genitale infecties en effecten van volumedepletie (bijvoorbeeld orthostatische hypotensie, dorst, duizeligheid). In Nederland zijn anno oktober 2018 drie SGLT-2-remmers op de markt: dapagliflozine, canagliflozine en empagliflozine.

### *Uitgangsvraag*

Leidt het gebruik van SGLT-2-remmers tot meer sterfte (aan alle oorzaken en cardiovasculair), cardiovasculaire morbiditeit, genitale infecties, urineweginfecties, fracturen en (bijwerkingen gerelateerd aan) volumedepletie dan placebo of andere bloeglucoseverlagende middelen?

### *Uitkomstmaten*

- A. Sterfte (aan alle oorzaken) (cruciaal)
- B. Cardiovasculaire veiligheid (cruciaal)
  1. Cardiovasculaire sterfte
  2. Acuut coronair syndroom
  3. Beroerte
  4. Hartfalen
- C. Genitale infecties (belangrijk)
- D. Urineweginfecties (belangrijk)
- E. Fracturen (belangrijk)
- F. Volumedepletie (cruciaal)



- G. Ketoacidose (cruciaal)
- H. Amputaties (cruciaal)

## Methoden

Er is een systematische literatuurzoekactie naar SR's, RCT's en observationeel onderzoek uitgevoerd in PubMed in april 2016.

## Resultaten

### Resultaat zoekactie

De zoekactie leverde twee relevante systematische literatuuronderzoeken op [Monami 2017a, Wu 2016]. Een beschrijving, inclusief selectiecriteria, van deze onderzoeken is vermeld in [tabel 21]. Daarnaast werd een relevante RCT gevonden: een gecombineerde publicatie van de CANVAS en CANVAS-R trials [Neal 2017].

**Tabel 21 - Beschrijving van Monami, 2017 [Monami 2017a] en Wu, 2016 [Wu 2016]**

	<b>Monami</b>	<b>Wu</b>
Type onderzoek	Systematische review en meta-analyse	Systematische review en meta-analyse
Type vergelijkingen	Placebo en andere bloedglucoseverlagende middelen	Placebo en andere bloedglucoseverlagende middelen
Type geïncludeerde onderzoeken	Gepubliceerde RCT's + ongepubliceerde data	Alleen gepubliceerde RCT's. Daarnaast data uit 6 <i>regulatory submissions</i> (ingediende dossiers bij registratie-autoriteiten). Voor de cardiovasculaire uitkomsten werden de resultaten uit de onderzoeken en <i>regulatory submissions</i> gecombineerd. Bij de andere <i>safety</i> -parameters werden de resultaten apart gerapporteerd.
Minimale duur onderzoeken	12 weken	7 dagen
Aantal onderzoeken	71, rapporteren per uitkomstmaat welke trial waarvoor is gebruikt. Als trial geen events had, werd deze niet meegenomen.	57. Geen uitsplitsing welke trial voor welke uitkomstmaat is meegenomen.
Aantal patiënten (totaal)	31.199 SGLT-2-remmer 16.088 ander bloedglucoseverlagend middel	33.385 (trials) 37.525 ( <i>regulatory submissions</i> )
Gemiddelde follow-up	40,2 weken	Niet bekend
Uitkomstmaten	Primair: totale sterfte. Bij secundaire uitkomstmaten geen absolute aantallen events en patiënten genoemd (dus alleen relatief effect bekend).	Totale sterfte, cardiovasculaire effecten (rapporteren wel absolute aantallen events en patiënten per uitkomstmaat), ' <i>major safety outcomes</i> '
AMSTAR-score	9/11	7/11
Selectiecriteria reviews		
Type geïncludeerde onderzoeken	RCT's	RCT's en bij de registratie-autoriteiten ingediende dossiers
Type patiënten	Patiënten met diabetes mellitus type 2; follow-upduur ≥ 12 weken.	Volwassenen met diabetes mellitus type 2; follow-upduur ≥ 7 dagen.
Type interventies	SGLT-2-remmers	SGLT-2-remmers
Type vergelijkingen	- Placebo - Andere bloedglucoseverlagende middelen	- Alle beschikbare vergelijkingen
Type uitkomstmaten	- Sterfte aan alle oorzaken - Sterfte aan cardiovasculaire oorzaken - Myocardinfarct - Beroerte	- Ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen - (Ziekenhuisopname voor) instabiele angina pectoris - Sterfte aan cardiovasculaire oorzaken - Myocardinfarct - Beroerte - Hartfalen - Sterfte aan alle oorzaken

### *Beschrijving onderzoeken*

Voor alle uitkomstmaten werden de systematische reviews/meta-analyses van Monami et al. [Monami 2017a] of Wu et al. [Wu 2016] gebruikt. Monami is gebruikt voor de uitkomstmaten sterfte (zowel aan alle oorzaken als aan cardiovasculaire oorzaken), acuut coronair syndroom en beroerte; Wu is gebruikt voor hartfalen en voor de overige bijwerkingen. Monami includeert ook ongepubliceerde resultaten. Wu geeft geen informatie over de gemiddelde follow-up en includeert alleen gepubliceerde data. Wu gebruikt in de meta-analyse twee datasets: naast de gepubliceerde RCT's kijken ze ook naar de ingediende registratiedocumenten bij de Europese, Amerikaanse en Japanse registratie-autoriteiten. Voor de cardiovasculaire uitkomsten vindt één analyse plaats op beide datasets. Bij de overige bijwerkingen was dit niet mogelijk, omdat onduidelijk was in hoeverre de gegevens in beide datasets overlaptten. Bij die uitkomstmaten zijn de resultaten uit de RCT's en ingediende registratiedocumenten apart beschreven, waarbij er waarschijnlijk overlap zit in de onderliggende data.

Het EMPA REG OUTCOME onderzoek (n = 7020) [Zinman 2015] heeft een zeer groot aandeel in de resultaten van de meta-analyses van zowel Monami als Wu. Dit is een placebogecontroleerd cardiovasculair veiligheidsonderzoek (zie noot 70). De andere geïncludeerde onderzoeken in de meta-analyses zijn vaak van kortere duur en met veel kleinere patiëntenaantallen die lang niet allemaal over cardiovasculaire uitkomsten rapporteren.

Naast deze onderzoeken is gebruikgemaakt van het gecombineerde CANVAS- en CANVAS-R- onderzoek [Neal 2017]. Ook dit is een placebogecontroleerd cardiovasculair veiligheidsonderzoek. In dit onderzoek werden 10.142 patiënten met diabetes mellitus type 2 en óf leeftijd  $\geq$  30 jaar en symptomatisch atherosclerotisch vaatlijden, óf leeftijd  $\geq$  50 jaar en minimaal twee cardiovasculaire risicofactoren (ziekteduur diabetes > 10 jaar, systolische bloeddruk  $\geq$  140 mmHg ondanks antihypertensiva, roken, micro- of macroalbuminurie) geïncludeerd. De patiënten werden gerandomiseerd naar canagliflozine (n = 5795) of placebo (n = 4347). Andere bloedglucoseverlagende medicatie en medicatie om andere risicofactoren te behandelen werd volgens lokale richtlijnen voorgeschreven. De gemiddelde follow-upduur was 188 weken; de mediane follow-upduur was 126 weken.

De resultaten zijn hieronder per uitkomstmaat weergegeven. Voor het GRADE evidenceprofiel zie [tabel 45].

## **A. STERFTE (AAN ALLE OORZAKEN)**

### *Kwaliteit van bewijs*

De kwaliteit van bewijs was laag. Er werd afgewaardeerd vanwege indirect bewijs en mogelijke publicatiebias.

### *Uitkomsten*

In de meta-analyse van Monami was de OR voor sterfte aan alle oorzaken voor SGLT-2-remmers vergeleken met placebo of andere bloedglucoseverlagende middelen 0,70 (95%-BI 0,59 tot 0,83). Dit effect is grotendeels veroorzaakt door de resultaten van het EMPA REG OUTCOME-onderzoek, tezamen met een interim-analyse van een ander onderzoek met cardiovasculaire eindpunten (CANVAS-onderzoek) [Neal 2013]. In het EMPA REG OUTCOME-onderzoek trad sterfte door alle oorzaken op bij 5,7% versus 8,3% van de patiënten met respectievelijk empagliflozine en placebo (HR 0,68; 95%-BI 0,57 tot 0,82). In het CANVAS/CANVAS-R-onderzoek trad sterfte (aan alle oorzaken) op bij 17,3 patiënten per 1000 patiëntjaren in de canagliflozine- en bij 19,5 patiënten per 1000 patiëntjaren in de placebogroep (HR 0,87; 95%-BI 0,74 tot 1,01) [Neal 2017].

## **Conclusie**

SGLT-2-remmers lijken niet te leiden tot een toegenomen sterfte (aan alle oorzaken) in vergelijking tot placebo of andere bloedglucoseverlagende middelen (kwaliteit van bewijs laag; bij patiënten met een verhoogd cardiovasculair risico is de kwaliteit van bewijs redelijk).

## **B CARDIOVASCULAIRE VEILIGHEID**

### **1. Cardiovasculaire sterfte**

#### *Kwaliteit van bewijs*

De kwaliteit van bewijs was laag. Er werd afgewaardeerd vanwege indirect bewijs en mogelijke publicatiebias.

### *Uitkomsten*

In de meta-analyse van Monami was de OR voor sterfte aan cardiovasculaire oorzaken voor SGLT-2-remmers vergeleken met placebo of andere bloedglucoseverlagende middelen 0,43 (95%-BI 0,36 tot 0,53). In het EMPA REG OUTCOME-onderzoek trad sterfte door cardiovasculaire oorzaken op bij 3,7% versus 5,9% van de patiënten met respectievelijk empagliflozine en placebo (HR 0,62; 95%-BI 0,49 tot 0,77). In het CANVAS/CANVAS-R-onderzoek trad sterfte door cardiovasculaire oorzaken op bij 11,6 patiënten per 1000 patiëntjaren in de canagliflozine- en bij 12,8 patiënten per 1000 patiëntjaren in de placebogroep (HR 0,87; 95%-BI 0,72 tot 1,06) [Neal 2017].

### **Conclusie**

SGLT-2-remmers lijken niet te leiden tot een toegenomen cardiovasculaire sterfte in vergelijking tot placebo of andere bloedglucoseverlagende middelen (kwaliteit van bewijs laag; bij patiënten met een verhoogd cardiovasculair risico is de kwaliteit van bewijs redelijk).

## **2. Acut coronair syndroom**

### *Kwaliteit van bewijs*

De kwaliteit van bewijs was laag. Er werd afgewaardeerd vanwege indirect bewijs en mogelijke publicatiebias.

### *Uitkomsten*

In de meta-analyse van Monami was de OR voor niet-fataal en fataal acut coronair syndroom voor SGLT-2-remmers vergeleken met placebo of andere bloedglucoseverlagende middelen 0,77 (95%-BI 0,63 tot 0,94).

In het EMPA REG OUTCOME-onderzoek trad fataal en niet-fataal myocard infarct (exclusief stille myocardinfarcten) op bij 4,8% versus 5,4% van de patiënten met respectievelijk empagliflozine en placebo (HR 0,87; 95%-BI 0,70 tot 1,09). Niet-fataal myocard infarct (exclusief stille myocard infarcten) trad op bij 4,5% versus 5,2% van de patiënten met respectievelijk empagliflozine en placebo (HR 0,87; 95%-BI 0,70 tot 1,09). Stille myocardinfarcten traden op bij 7,0% versus 5,4% van de patiënten met respectievelijk empagliflozine en placebo (HR 1,28; 95%-BI 0,70 tot 2,33). In het CANVAS/CANVAS-R-onderzoek trad fataal en niet-fataal acut coronair syndroom op bij 11,2 patiënten per 1000 patiëntjaren in de canagliflozine- en bij 12,6 patiënten per 1000 patiëntjaren in de placebogroep (HR 0,89; 95%-BI 0,73 tot 1,09). Niet-fataal acut coronair syndroom trad op bij 9,7 patiënten per 1000 patiëntjaren in de canagliflozine- en bij 11,6 patiënten per 1000 patiëntjaren in de placebogroep (HR 0,85; 95%-BI 0,69 tot 1,05) [Neal 2017].

### **Conclusie**

SGLT-2-remmers lijken de kans op een acut coronair syndroom in vergelijking tot placebo of andere bloedglucoseverlagende middelen niet te vergroten (kwaliteit van bewijs laag; bij patiënten met een verhoogd cardiovasculair risico is de kwaliteit van bewijs redelijk).

## **3. Beroerte**

### *Kwaliteit van bewijs*

De kwaliteit van bewijs was laag. Er werd afgewaardeerd voor indirect bewijs en onnauwkeurigheid.

### *Uitkomsten*

In de meta-analyse van Monami was de OR voor beroerte voor SGLT-2-remmers vergeleken met placebo of andere bloedglucoseverlagende middelen 1,09 (95%-BI 0,86 tot 1,38).

In het EMPA REG OUTCOME-onderzoek trad beroerte (fataal en niet-fataal) op bij 3,5% versus 3,0% van de patiënten met respectievelijk empagliflozine en placebo (HR 1,18; 95%-BI 0,89 tot 1,56). Niet-fatale beroerte trad op bij 3,2% versus 2,6% van de patiënten met respectievelijk empagliflozine en placebo (HR 1,24; 95%-BI 0,92 tot 1,67). In het CANVAS/CANVAS-R-onderzoek trad fatale en niet-fatale beroerte op bij 7,9 patiënten per 1000 patiëntjaren in de canagliflozine- en bij 9,6 patiënten per 1000 patiëntjaren in de placebogroep (HR 0,87; 95%-BI 0,69 tot 1,09). Niet-fatale beroerte trad op bij 7,1 patiënten per 1000 patiëntjaren in de canagliflozine- en bij 8,4 patiënten per 1000 patiëntjaren in de placebogroep (HR 0,90; 95%-BI 0,71 tot 1,15) [Neal 2017].

## **Conclusie**

SGLT-2-remmers lijken niet te leiden tot het optreden van meer beroertes in vergelijking tot placebo of andere bloedglucoseverlagende middelen, hoewel een toename niet is uit te sluiten (kwaliteit van bewijs laag).

## **4. Hartfalen**

### *Kwaliteit van bewijs*

De kwaliteit van bewijs was laag. Er werd afgewaardeerd vanwege indirect bewijs en mogelijke publicatiebias.

### *Uitkomsten*

In de meta-analyse van Wu zijn enkel de resultaten van het EMPA REG OUTCOME-onderzoek meegenomen. In het EMPA REG OUTCOME-onderzoek traden ziekenhuisopnames door hartfalen op bij 2,7% versus 4,1% van de patiënten met respectievelijk empagliflozine en placebo (HR 0,65; 95%-BI 0,50 tot 0,85). In het CANVAS/CANVAS-R-onderzoek trad ziekenhuisopname door hartfalen op bij 5,5 patiënten per 1000 patiëntjaren in de canagliflozine- en bij 8,7 patiënten per 1000 patiëntjaren in de placebogroep (HR 0,67; 95%-BI 0,52 tot 0,87) [Neal 2017].

## **Conclusie**

SGLT-2-remmers lijken niet te leiden tot het optreden van meer ziekenhuisopnames door hartfalen in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs laag; bij patiënten met een verhoogd cardiovasculair risico is de kwaliteit van bewijs redelijk).

## **C. GENITALE INFECTIES**

### *Kwaliteit van bewijs*

De kwaliteit van bewijs was hoog.

### *Uitkomsten*

In de meta-analyse van gepubliceerde RCT's was het RR 2,88 (95%-BI 2,48 tot 3,34). In de meta-analyse van de regulatory submissions was het RR 4,75 (95%-BI 4,00 tot 5,63). In deze SR is geen onderscheid gemaakt tussen mannen en vrouwen.

In het CANVAS/CANVAS-R-onderzoek trad een genitale infectie bij mannen 34,9 keer op per 1000 patiëntjaren in de canagliflozinegroep en 10,8 keer per 1000 patiëntjaren in de placebogroep (HR niet gerapporteerd,  $p < 0,001$ ). In het CANVAS-onderzoek (niet onderzocht in CANVAS-R) trad een genitale infectie bij vrouwen 68,8 keer op per 1000 patiëntjaren in de canagliflozine- en 17,5 keer per 1000 patiëntjaren in de placebogroep (HR niet gerapporteerd,  $p < 0,001$ ) [Neal 2017].

## **Conclusie**

SGLT-2-remmers verhogen de kans op genitale (mycotische) infecties in vergelijking tot placebo of andere bloedglucoseverlagende middelen (kwaliteit van bewijs hoog).

## **D. URINEWEGINFECTIES**

### *Kwaliteit van bewijs*

De kwaliteit van bewijs was laag. Er werd afgewaardeerd voor inconsistentie, onnauwkeurigheid en publicatiebias.

### *Uitkomsten*

In de meta-analyse van gepubliceerde RCT's was het RR 1,02 (95%-BI 0,95 tot 1,10). In de meta-analyse van de registratiedocumenten was het RR 1,15 (95%-BI 1,06 tot 1,26). Deze verschillen zijn niet klinisch relevant. In deze SR is geen onderscheid gemaakt tussen mannen en vrouwen. In het CANVAS-onderzoek (niet onderzocht in CANVAS-R) trad een urineweginfectie 40,0 keer op per 1000 patiëntjaren in de canagliflozine- en 37,0 keer per 1000 patiëntjaren in de placebogroep (HR niet gerapporteerd,  $p = 0,38$ ). Ook in deze RCT is geen onderscheid gemaakt tussen mannen en vrouwen [Neal 2017].

## **Conclusie**

SGLT-2-remmers lijken de kans op urineweginfecties niet te verhogen in vergelijking tot placebo of andere bloedglucoseverlagende middelen, al is een verhoogd risico niet uit te sluiten (kwaliteit van bewijs laag).

## **E. FRACTUREN**

### *Kwaliteit van bewijs*

De kwaliteit van bewijs was laag. Er werd afgewaardeerd voor inconsistentie en publicatiebias.

### *Uitkomsten*

In de meta-analyse van gepubliceerde RCT's was het RR 0,96 (95%-BI 0,78 tot 1,18). In de meta-analyse van de regulatory submissions was het RR 0,99 (95%-BI 0,82 tot 1,21). In het CANVAS/CANVAS-R-onderzoek traden er 15,4 fracturen op per 1000 patiëntjaren in de canagliflozine- en 11,9 per 1000 patiëntjaren in de placebogroep (HR 1,26; 95%-BI 1,04 tot 1,52).

## **Conclusie**

SGLT-2-remmers lijken de kans op fracturen niet te verhogen in vergelijking tot placebo of andere bloedglucoseverlagende middelen, al is een verhoogd risico niet uit te sluiten (kwaliteit van bewijs laag).

## **F. VOLUMEDEPLETIE**

### *Kwaliteit van bewijs*

De kwaliteit van bewijs was laag. Er werd afgewaardeerd vanwege inconsistentie en onnauwkeurigheid of publicatiebias.

### *Uitkomsten*

In de meta-analyse van gepubliceerde RCT's was het RR 1,16 (95%-BI 0,98 tot 1,38). In de meta-analyse van de regulatory submissions was het RR 1,53 (95%-BI 1,27 tot 1,83). In het CANVAS-onderzoek (niet onderzocht in CANVAS-R) trad een (bijwerking gerelateerd aan) volumedepletie 26,0 keer op per 1000 patiëntjaren in de canagliflozine- en 18,5 keer per 1000 patiëntjaren in de placebogroep (HR niet gerapporteerd,  $p = 0,009$ ) [Neal 2017].

## **Conclusie**

SGLT-2-remmers lijken de kans op (bijwerkingen gerelateerd aan) volumedepletie te verhogen in vergelijking tot placebo of andere bloedglucoseverlagende middelen (kwaliteit van bewijs laag).

## **G. KETOACIDOSE**

Er zijn waarschuwingsberichten uitgegaan van de registratieautoriteiten FDA en EMA over een mogelijk verhoogd risico op (euglykemische) ketoacidose bij gebruik van SGLT-2-remmers. Zij kregen diverse meldingen van ernstige (soms dodelijke) ketoacidose. In het CANVAS/CANVAS-R-onderzoek trad ketoacidose 0,6 keer op per 1000 patiëntjaren in de canagliflozine- en 0,3 keer per 1000 patiëntjaren in de placebogroep (HR niet gerapporteerd,  $p = 0,14$ ). De EMA en het CBG roepen zorgprofessionals daarom op alert te zijn op symptomen die op ketoacidose wijzen, ook al is het bloedglucosegehalte niet verhoogd. Als er sprake is van ketoacidose, dient de SGLT-2-remmer gestaakt (en niet meer gestart) te worden, tenzij er een duidelijke andere oorzaak van de ketoacidose is aan te wijzen.

Ook adviseert het EMA om SGLT-2-remmers preventief tijdelijk te staken bij patiënten die vanwege een grote operatie of ernstige aandoening in het ziekenhuis verblijven. Bij patiënten met risicofactoren voor ketoacidose moeten artsen terughoudend zijn met deze middelen en hun patiënten op de hoogte stellen van deze risicofactoren. De risicofactoren zijn onder andere een plotseling toegenomen insulinebehoefte, bijvoorbeeld door ziekte, operatie of alcoholmisbruik of aandoeningen die kunnen leiden tot verminderde voedselinname of ernstige dehydratatie [CBG 2015].

## **H. AMPUTATIES**

Er zijn waarschuwingsberichten uitgegaan van de registratieautoriteiten FDA en EMA over een mogelijk verhoogd risico op amputaties van de onderste ledematen bij gebruik van canagliflozine. In het CANVAS/CANVAS-R-onderzoek naar de cardiovasculaire veiligheid van canagliflozine bij patiënten met

diabetes mellitus type 2 met een hoog cardiovasculair risico is een disbalans geconstateerd van het aantal voet- en beenamputaties (vooral tenen) ten nadele van canagliflozine. In de canagliflozinegroep traden er 6,3 amputaties op per 1000 patiëntjaren (waarvan 4,48 'minor' (teen, metatarsaal) en 1,82 'major' (enkel, onder de knie, boven de knie), in de controlegroep 3,4 per 1000 patiëntjaren (waarvan 2,44 'minor' en 0,93 'major') (HR 1,97; 95%-BI 1,41 tot 2,75) [Neal 2017]. In onderzoeken naar dapagliflozine en empagliflozine is dit risico niet vastgesteld; dit is echter maar beperkt onderzocht.

Het CBG roept zorgverleners op de standaarden voor routinematige preventieve voetzorg bij diabetespatiënten na te leven en patiënten met risicofactoren voor amputaties nauwlettend te controleren. Bij patiënten die canagliflozine gebruiken, kan de arts overwegen dit middel als voorzorgsmaatregel te staken bij patiënten bij wie zich een potentieel ernstige complicatie ontwikkelt, zoals een ulcus aan de onderste ledematen, osteomyelitis of gangreen.

### **Overkoepelende conclusie veiligheid van SGLT-2-remmers**

SGLT-2-remmers lijken niet te leiden tot een toegenomen sterfte aan alle oorzaken, cardiovasculaire sterfte, acuut coronair syndroom, beroerte, hartfalen, urineweginfecties en fracturen in vergelijking tot placebo of andere bloedglucoseverlagende middelen, al is een verhoogd risico op beroerte, urineweginfecties en fracturen niet uit te sluiten.

SGLT-2-remmers verhogen de kans op genitale (mycotische) infecties in vergelijking tot placebo of andere bloedglucoseverlagende middelen.

SGLT-2-remmers lijken de kans op (bijwerkingen gerelateerd aan) volumedepletie te verhogen in vergelijking tot placebo of andere bloedglucoseverlagende middelen. Daarnaast is er mogelijk een verhoogd risico op (euglykemische) ketoacidose en amputaties van de onderste ledematen.

## **4.14 Noot 80: SGLT-2-remmers: plaatsbepaling stap 2 van de behandeling**

### **Achtergrond**

Als patiënten met leefstijladvies en metformine niet de gewenste HbA<sub>1c</sub>-daling bereiken, kan een tweede bloedglucoseverlagend middel worden toegevoegd. Momenteel wordt daarvoor de voorkeur gegeven aan een sulfonylureumderivaat, in het bijzonder gliclazide. Er zijn de laatste jaren meerdere groepen geneesmiddelen op de markt gekomen die hiervoor ook in aanmerking kunnen komen. Eén hiervan is de groep natrium-glucose-cotransporter 2-remmers (SGLT-2-remmers).

### *Uitgangsvraag*

Wat is de optimale behandeling van personen met diabetes mellitus type 2 die met alleen metformine de HbA<sub>1c</sub>-streefwaarde niet bereiken: toevoeging van een sulfonylureumderivaat of een SGLT-2-remmer?  
*Vergelijking: metformine + SGLT-2-remmer versus metformine + sulfonylureumderivaat.*

### *Uitkomstmaten*

- Sterfte (aan alle oorzaken) (cruciaal)
- Cardiovasculaire sterfte (cruciaal)
- Acuut coronair syndroom (cruciaal)
- Beroerte (cruciaal)
- Microvasculaire morbiditeit (cruciaal)
- Verandering HbA<sub>1c</sub> (belangrijk)
- Gewichtsverandering (belangrijk)
- Kwaliteit van leven (cruciaal)
- Hypoglykemie (belangrijk)
- Ziekenhuisopnames (belangrijk)
- Overige bijwerkingen (zie ook noot 79)

### **Methoden**

Er is een systematische literatuurzoekactie naar RCT's en SR's uitgevoerd in PubMed in april 2016.

### **Resultaten**

#### *Resultaat zoekactie*

De zoekactie leverde één relevant systematisch literatuuronderzoek op. Dit was een Evidence Report van de Agency for Healthcare Research and Quality en is gepubliceerd als een peer-reviewed artikel [Maruthur

2016], maar ook als een uitgebreid, vrij toegankelijk rapport op internet [Bolen 2016]. De selectiecriteria van dit literatuuronderzoek zijn vermeld in [tabel 6]. Een aanvullende search na de zoekdatum van dit literatuuronderzoek leverde vier nieuwe RCT's op. Drie hiervan beschreven post-hocanalyses van RCT's die wel in het literatuuronderzoek waren opgenomen [Chirila 2015, Leiter 2016, Patel 2016]. Een vierde RCT ging specifiek over het gebruik van SGLT-2-remmers tijdens de ramadan [Wan Seman 2016].

### *Beschrijving onderzoeken*

De review includeerde zes artikelen naar de effecten van metformine + SGLT-2-remmer versus metformine + sulfonylureumderivaat. Dit betrof drie primaire onderzoeken met drie extensies.

- **Nauck 2011, Nauck 2014 en Del Prato 2015** is een gerandomiseerd, dubbelblind non-inferioriteitsonderzoek met een follow-up van respectievelijk 52, 104 en 208 weken naar SGLT-2-remmer dapagliflozine versus sulfonylureumderivaat glipizide (niet op de markt in Nederland) bij patiënten met DM2 die al metformine gebruiken. Bij aanvang van het onderzoek hadden patiënten een HbA1c tussen de 6,5 en 10% (48 tot 86 mmol/mol) en werden ze ingesteld op metformine in een dosering van 1500 tot 2500 mg/dag. Hierop volgde een placebo 'run-in'-periode van 2 weken. Vervolgens werden de patiënten gerandomiseerd naar dapagliflozine of glipizide. De dosering dapagliflozine werd gedurende 18 weken opgehoogd van eenmaal daags 2,5 mg tot maximaal 10 mg en glipizide van 5 mg tot maximaal 20 mg. De dosering werd opgetitreerd bij een nuchter bloedglucose  $\geq 6,1$  mmol/l tot de maximale tolereerbare dosis. Na de titratie-periode volgde een periode van 34 weken waarin de dosering niet verder opgehoogd werd. Nauck 2011 includeerde 406 patiënten met dapagliflozine en 408 met glipizide [Nauck 2011]. In Nauck 2014 completeerde 56,2% van de patiënten met dapagliflozine de extensie van 104 weken, versus 50% met glipizide [Nauck 2014]. Na 208 weken was dit 39,7% versus 34,6% [Del Prato 2015].
- **Cefalu 2013 en Leiter 2015** is een gerandomiseerd, dubbelblind non-inferioriteitsonderzoek met een follow-up van respectievelijk 52 en 104 weken naar SGLT-2-remmer canagliflozine in vergelijking tot sulfonylureumderivaat glimepiride bij patiënten met DM2 die al metformine gebruiken. Bij aanvang van het onderzoek hadden patiënten een HbA1c tussen de 7,0 en 9,5% (53 tot 80 mmol/mol) en gebruikten ze al metformine (minimaal 1500 mg/dag). Eerst werd de dosering metformine gestabiliseerd en waar nodig andere bloedglucoseverlagende medicatie gestaakt. Daarna volgde een placebo 'run-in'-periode van 2 weken. Vervolgens werden de patiënten gerandomiseerd naar canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg of glimepiride (maximaal 6 of 8 mg, afhankelijk van de doseeradviezen van het betreffende land). In Nederland is het doseeradvies van glimepiride maximaal 6 mg/dag. Titratie van glimepiride vond plaats op grond van vooraf gespecificeerde criteria (bijvoorbeeld als minimaal de helft van de zelfmetingen een nuchter bloedglucose aangaf van  $> 6,0$  mmol/l en de patiënt in de afgelopen twee weken geen hypoglykemie had gehad). Cefalu 2013 includeerde 479 patiënten met canagliflozine 100 mg, 480 met canagliflozine 300 mg en 478 met glimepiride [Cefalu 2013]. In Leiter 2015 completeerde 71,0% van de patiënten met canagliflozine 100 mg de extensie van 104 weken, versus 66,6% met canagliflozine 300 mg en 65,1% met glimepiride [Leiter 2015].
- **Ridderstrale 2014** is een gerandomiseerd, dubbelblind non-inferioriteitsonderzoek met een follow-up van 104 weken naar SGLT-2-remmer empagliflozine in vergelijking tot sulfonylureumderivaat glimepiride bij patiënten met DM2 die al metformine gebruiken. Bij aanvang van het onderzoek hadden patiënten een HbA1c tussen de 7 en 10% (53 tot 86 mmol/mol) en gebruikten ze al metformine (minimaal 1500 mg/dag). Na een placebo 'run-in'-periode van 2 weken werden de patiënten gerandomiseerd naar empagliflozine eenmaal daags 25 mg of glimepiride (eenmaal daags 1 tot 4 mg). In Nederland is het doseeradvies van glimepiride maximaal 6 mg/dag. Ridderstrale 2014 includeerde 765 patiënten met empagliflozine en 780 met glimepiride. 84,7% van de patiënten met empagliflozine completeerde het onderzoek, versus 83,1% met glimepiride [Ridderstrale 2014].

Zie noot 69 en noot 72 voor een uitgebreidere beschrijving van de review.

### *Kwaliteit van bewijs*

De kwaliteit van het bewijs was redelijk tot zeer laag. Er werd afgewaardeerd voor risico op vertekening en indirect bewijs, en in sommige gevallen voor inconsistentie en/of onnauwkeurigheid.

### *Uitkomsten*

Voor het GRADE evidenceprofiel zie [tabel 42].

- **Sterfte (aan alle oorzaken en cardiovaslair)**: de resultaten van drie RCT's met 104 weken follow-up werden gepoold en vonden geen verschil in sterfte bij SGLT-2-remmers versus sulfonylureumderivaten (OR 0,86; 95%-BI 0,29 tot 2,55) (kwaliteit van bewijs zeer laag).

- *Macrovasculaire morbiditeit*: in een van de RCT's (follow-up 208 weken) traden geen cardiovasculaire of cerebrovasculaire events op in zowel de groep met SGLT-2-remmers als met sulfonylureumderivaten. De overige twee RCT's rapporteerden deze uitkomstmaat niet.
- *Microvasculaire morbiditeit*: geen van de geïncludeerde onderzoeken rapporteerde over deze uitkomstmaat.
- *Verandering HbA<sub>1c</sub>*: de resultaten van drie RCT's met 104 weken follow-up werden gepoold. SGLT-2-remmers gaven een grotere HbA<sub>1c</sub>-daling dan sulfonylureumderivaten: gemiddeld verschil 0,17% (95%-BI 0,14 tot 0,20) ten opzichte van sulfonylureumderivaten. Dit verschil is niet klinisch relevant. De resultaten na 1 en 4 jaar waren consistent met deze bevinding (kwaliteit van bewijs laag).
- *Gewichtsverandering*: de resultaten van drie RCT's met 52 tot 104 weken follow-up werden gepoold en vonden een klinisch relevante afname van het lichaamsgewicht bij SGLT-2-remmers ten opzichte van sulfonylureumderivaten. Het gemiddelde verschil was 4,68 kg (95%-BI 4,38 tot 4,98). De bevindingen uit de extensieonderzoeken zijn consistent met dit effect (kwaliteit van bewijs redelijk).
- *Hypoglykemieën*: de resultaten van drie RCT's met 104 weken follow-up werden gepoold. SGLT-2-remmers gaven een kleinere kans op lichte of matige hypoglykemieën. Bij SGLT-2-remmers traden hypoglykemieën op bij 69 van de 1.656 patiënten, bij sulfonylureumderivaten bij 559 van de 1670 patiënten; OR 0,08; 95%-BI 0,03 tot 0,17). Dit verschil is klinisch relevant. Het is onduidelijk hoe de hypoglykemieën waren gedefinieerd (kwaliteit van bewijs redelijk).
- *Ernstige hypoglykemieën*: de kans op ernstige hypoglykemieën was kleiner bij SGLT-2-remmers, maar de absolute aantallen waren laag. In één onderzoek van 52 weken traden ernstige hypoglykemieën op bij 2 patiënten met een SGLT-2-remmer en 15 met een sulfonylureumderivaat (op een totaal van 965 patiënten). In een onderzoek van 104 weken kwamen ernstige hypoglykemieën voor bij 7% van de patiënten met een sulfonylureumderivaat en 1,7% van de patiënten met een SGLT-2-remmer. De resultaten van de onderzoeken van 208 weken waren vergelijkbaar. Dit verschil is klinisch relevant (kwaliteit van bewijs laag).
- *Urineweginfecties*: de resultaten voor urineweginfecties konden niet gepoold worden vanwege grote heterogeniteit. Twee RCT's van 104 weken vonden bij SGLT-2-remmers een vergelijkbare incidentie van urineweginfectie als bij sulfonylureumderivaten. In het onderzoek van 208 weken traden bevestigde urineweginfecties (niet verder omschreven) vaker op bij de groep met SGLT-2-remmers (vrouwen: 19,4% versus 13,5%; mannen 8,8% versus 5,8%). In dit onderzoek was de uitval meer dan 60% (kwaliteit van bewijs zeer laag).
- *Genitale infecties*: in de RCT's van 104 weken traden genitale schimmelinfecties bij mannen op bij 81 van de 899 patiënten met een SGLT-remmer versus 11 van de 907 patiënten met een sulfonylureumderivaat (OR 7,57; 95%-BI 3,97 tot 14,43). Bij vrouwen was dit 129 van de 757 bij SGLT-2-remmers en 29 van de 763 bij sulfonylureumderivaten (OR 5,24; 95%-BI 3,44 tot 7,97). In het onderzoek van 208 weken was het risico bij mannen 7,5% bij SGLT-2-remmers versus 0,4% bij sulfonylureumderivaten en bij vrouwen 22,8% bij SGLT-2-remmers versus 5,9% bij sulfonylureumderivaten. In dit onderzoek was de uitval meer dan 60%. Deze verschillen zijn klinisch relevant (kwaliteit van bewijs laag).
- *Volumedepletie*: gebeurtenissen die gerelateerd waren aan volumedepletie (definities verschilden) traden in de RCT's van 104 weken op bij 25 van de 1654 patiënten met een SGLT-2-remmer versus 26 van de 1670 patiënten met een sulfonylureumderivaat (OR 0,97; 95%-BI 0,55 tot 1,69) (kwaliteit van bewijs laag).
- *Kwaliteit van leven en ziekenhuisopnames* zijn niet onderzocht in de review.

#### *Nieuwe literatuur*

Er zijn vier nieuwe onderzoeken verschenen die niet ingesloten zijn in de systematische review van Bolen et al.

- Chirilla 2015 beschrijft de patiënttevredenheid in het onderzoek van Ridderstrale 2014 aan de hand van de Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ). De conclusie is dat er geen significante verschillen zitten tussen de groep met metformine/empagliflozine en metformine/glimepiride. Er was wel een significant verschil in het ervaren van hyper- en hypoglykemieën in het voordeel van empagliflozine [Chirila 2015].
- Patel 2016 beschrijft een post-hocanalyse naar aanleiding van Cefalu 2013 en Leiter 2015. Het onderzoek evalueert diabetesgerelateerde kwaliteitsmaten, zoals glykemische controle, bloeddrukcontrole en body mass index (BMI). De auteurs concluderen dat canagliflozine is geassocieerd met verbeteringen in de kwaliteitsmaten van bloeddruk en gewichtsverlies. Daarnaast was er sprake van minder hypoglykemieën [Patel 2016].



- Leiter 2016 is eveneens een post-hocanalyse. Dit onderzoek beschrijft dezelfde resultaten als beschreven in Cefalu 2013 en Leiter 2015 [Leiter 2016].
- Wan Seman 2016 beschrijft de effecten van het switchen van een sulfonyleureumderivaat naar dapagliflozine op het optreden van hypoglykemieën tijdens de ramadan. Het betrof een gerandomiseerd 'open-label'-onderzoek van 12 weken bij 110 patiënten. Het aantal patiënten dat hypoglykemieën rapporteerde was significant lager bij dapagliflozine (3,4%) dan bij sulfonyleureumderivaten (19,2%) [Wan Seman 2016].

Conclusie uit de nieuwe literatuur: de drie post-hoconderzoeken bieden geen nieuwe inzichten, op de bevinding van Chirilla 2015 na dat er geen verschillen zijn in patiënttevredenheid tussen gebruikers van empagliflozine en glimepiride. De bevinding van Wan Seman et al. kan gezien worden als een eerste aanwijzing dat SGLT-2-remmers tijdens de ramadan veiliger zijn dan sulfonyleureumderivaten wat betreft het optreden van hypoglykemieën, maar deze resultaten zijn gebaseerd op kleine patiëntenaantallen, waardoor er momenteel onvoldoende bewijs is om hier verdere conclusies uit te trekken.

## Conclusie

Op basis van directe vergelijkingen:

- Het is onzeker hoe SGLT-2-remmers zich verhouden tot sulfonyleureumderivaten wat betreft sterfte en micro- en macrovasculaire uitkomsten (kwaliteit van bewijs zeer laag).
- Er lijkt geen klinisch relevant verschil te zijn in HbA<sub>1c</sub>-reductie tussen SGLT-2-remmers en sulfonyleureumderivaten (kwaliteit van bewijs laag).
- SGLT-2 remmers leiden waarschijnlijk tot een klinisch relevante afname van het lichaamsgewicht, terwijl sulfonyleureumderivaten tot gewichtstoename leiden (kwaliteit van bewijs redelijk).
- SGLT-2-remmers resulteren waarschijnlijk in een grote vermindering van de kans op lichte of matige hypoglykemie ten opzichte van de sulfonyleureumderivaten glipizide en glimepiride en mogelijk in een vermindering van de kans op ernstige hypoglykemieën (kwaliteit van bewijs redelijk).
- Het is onzeker hoe SGLT-2-remmers zich verhouden tot sulfonyleureumderivaten wat betreft urineweginfecties (kwaliteit van bewijs zeer laag).
- SGLT-2-remmers lijken het risico op genitale infecties te vergroten (kwaliteit van bewijs redelijk).
- Er lijkt geen verschil te zijn in het optreden van gebeurtenissen die gerelateerd zijn aan volumedepletie tussen SGLT-2-remmers en sulfonyleureumderivaten (kwaliteit van bewijs laag).
- Het effect van SGLT-2-remmers ten opzichte van sulfonyleureumderivaten wat betreft kwaliteit van leven is onzeker (kwaliteit van bewijs zeer laag).

## 4.15 Noot 81: SGLT-2-remmers: plaatsbepaling stap 3 van de behandeling

### Achtergrond

Als patiënten met metformine en een sulfonyleureumderivaat niet de gewenste HbA<sub>1c</sub>-daling bereiken, kan als derde stap worden gestart met eenmaal daags (middel)langwerkende insuline (bij voorkeur NPH-insuline). Er zijn de laatste jaren meerdere groepen geneesmiddelen op de markt gekomen die hiervoor ook in aanmerking kunnen komen. Eén voorbeeld hiervan zijn de natrium-glucose-cotransporter 2-remmers (SGLT-2-remmers).

Indien een patiënt start met insuline, kan het sulfonyleureumderivaat gecontinueerd blijven, maar ook gestaakt worden. Bij de vergelijking tussen insuline en SGLT-2-remmers zijn dan ook zowel de combinaties met alleen metformine, als met metformine plus een sulfonyleureumderivaat relevant.

### Uitgangsvraag

Wat is de optimale behandeling van personen met diabetes mellitus type 2 die met metformine en een sulfonyleureumderivaat de HbA<sub>1c</sub>-streefwaarde niet bereiken: toevoeging van eenmaal daags (middel) langwerkende insuline of een SGLT-2-remmer?

*Vergelijking: metformine (+ sulfonyleureumderivaat) + 1 dd insuline versus metformine (+ sulfonyleureumderivaat) + SGLT-2-remmer.*

### Uitkomstmaten

- Sterfte (aan alle oorzaken) (cruciaal)
- Cardiovasculaire sterfte (cruciaal)
- Macrovasculaire morbiditeit (cruciaal)
- Microvasculaire morbiditeit (cruciaal)

- Verandering HbA<sub>1c</sub> (belangrijk)
- Gewichtsverandering (belangrijk)
- Kwaliteit van leven (cruciaal)
- Hypoglykemieën (belangrijk)
- Ziekenhuisopnames (belangrijk)
- Overige bijwerkingen (zie ook noot 79)

## Methoden

Er is een systematische literatuurzoekactie naar RCT's en SR's uitgevoerd in PubMed in april 2016.

## Resultaten

### *Resultaat zoekactie*

De zoekactie leverde een netwerkmeta-analyse op [Palmer 2016]. De selectiecriteria van deze netwerkmeta-analyse zijn vermeld in [tabel 5]. De aanvullende search leverde geen RCT's op.

### *Beschrijving onderzoeken*

De netwerkmeta-analyse van Palmer et al. onderzocht de effecten van monotherapie, duale therapie en triple therapie (toevoeging aan metformine + sulfonylureumderivaat) met verschillende bloedglucoseverlagende middelen. In dit literatuuronderzoek werd geen enkele RCT geïnccludeerd waarin de directe vergelijking tussen SGLT-2-remmers en insuline (toegevoegd aan metformine ± sulfonylureumderivaat) werd onderzocht. De noot is daarom gebaseerd op indirecte vergelijkingen.

Voor de netwerkmeta-analyse naar duale therapie (metformine + SGLT-2-remmers versus metformine + basaal insuline) werden 12 RCT's naar SGLT-2-remmers en 7 naar basaal insuline geïnccludeerd.

- SGLT-2-remmers versus placebo en dipeptidylpeptidase-4-remmers (DPP-4-remmers) (1 onderzoek; n = 1284)
- SGLT-2-remmers versus placebo (4 onderzoeken, n = 1531)
- SGLT-2-remmers versus sulfonylureumderivaten (3 onderzoeken, n = 3813)
- SGLT-2-remmers versus DPP-4-remmers (3 onderzoeken; n = 826)
- SGLT-2-remmers versus controle (1 onderzoek; n = 814)
- Basaal insuline (insuline glargine) versus sulfonylureumderivaten (1 onderzoek; n = 75)
- Basaal insuline (langwerkend insuline) versus sulfonylureumderivaten versus placebo (1 onderzoek; n = 137)
- Basaal insuline (insuline glargine) versus DPP-4-remmers (1 onderzoek; n = 515)
- Basaal insuline (insuline glargine) versus glucagon-like peptide 1-agonisten (GLP-1-receptoragonisten) (3 onderzoeken; n = 1152)
- Basaal insuline (insuline glargine) versus tweemaal daags mixinsuline (insuline lispro/insuline lispro protamine 50/50) (1 onderzoek; n = 318)

Voor de netwerk meta-analyse naar triple therapie werden 4 onderzoeken naar SGLT-2-remmers en 9 naar basaal insuline geïnccludeerd. Van de onderzoeken naar SGLT-2-remmers voerden er 3 een vergelijking uit met placebo (n = 1356) en 1 met DPP-4-remmers (n = 756). In de onderzoeken naar insuline werden de volgende vergelijkingen uitgevoerd:

- Basaal insuline versus GLP-1-receptoragonisten en placebo (1 onderzoek; n = 581)
- Basaal insuline versus thiazolidinedionen (4 onderzoeken; n = 314)
- Basaal insuline versus DPP-4-remmers (1 onderzoek; n = 35)
- Basaal insuline versus GLP-1-receptoragonisten (2 onderzoeken; n = 1361)
- Basaal insuline versus basaal/bolus insuline (1 onderzoek; n = 480)

In de vergelijkingen is niet uitgesplitst naar het type insuline (bijvoorbeeld NPH-insuline of langwerkend insulineanalogue).

### *Kwaliteit van bewijs*

Voor de meeste uitkomstmaten was de kwaliteit van het bewijs zeer laag. Er werd afgewaardeerd vanwege:

- De indirecte vergelijking. Er zijn geen onderzoeken beschikbaar die een directe vergelijking uitvoeren tussen SGLT-2-remmers en insuline als toevoeging aan metformine (al dan niet met een sulfonylureumderivaat).

- Onnauwkeurigheid: de breedte van de betrouwbaarheidsintervallen was dusdanig dat deze vaak verenigbaar waren met een klinisch relevant voordeel, geen effect en een klinisch relevant nadeel.

#### *Uitkomsten*

Voor de GRADE evidenceprofielen zie [tabel 43 en 44].

#### **SGLT-2-remmers vs. basaal insuline als add-on bij metformine (duale therapie)**

- *Sterfte (aan alle oorzaken en cardiovasculair), verandering HbA<sub>1c</sub> en gewichtsverandering*: er waren geen klinisch relevante verschillen tussen SGLT-2-remmers en basaal insuline (sterfte: OR 0,22; 95%-BI 0,02 tot 3,08; HbA<sub>1c</sub>: SMD +0,10; 95%-BI -0,90 tot 1,10; Gewicht: SMD +0,03; 95%-BI -1,17 tot 1,23) (kwaliteit van bewijs zeer laag).
- *Macrovasculaire morbiditeit, microvasculaire morbiditeit en kwaliteit van leven* zijn niet gerapporteerd. Voor acuut coronair syndroom en beroerte waren er geen klinisch relevante verschillen (acuut coronair syndroom: OR 1,94; 95%-BI 0,06 tot 62,20; beroerte: OR 1,74; 95%-BI 0,05 tot 55,74) (kwaliteit van bewijs zeer laag).
- *Hypoglykemieën en ernstige bijwerkingen ('serious adverse events')*: SGLT-2-remmers geven waarschijnlijk minder hypoglykemieën dan insuline (OR 0,21; 95%-BI 0,11 tot 0,41) (kwaliteit van bewijs redelijk). Er waren geen klinisch relevante verschillen in ernstige bijwerkingen (OR 0,81; 95%-BI 0,46 tot 1,44; niet beschreven wat voor bijwerkingen optraden) (kwaliteit van bewijs zeer laag).
- *Ziekenhuisopnames* zijn niet gerapporteerd.

#### **SGLT-2-remmers vs. basaal insuline als add-on bij metformine + sulfonylureumderivaat (triple therapie)**

- *Sterfte, verandering HbA<sub>1c</sub> en gewichtsverandering*: er waren geen klinisch relevante verschillen tussen SGLT-2-remmers en basaal insuline (sterfte aan alle oorzaken: OR 3,13; 95%-BI 0,08 tot 129,39; cardiovasculaire sterfte: OR 1,73; 95%-BI 0,01 tot 275,9; HbA<sub>1c</sub>: SMD +0,12; 95%-BI -1,15 tot 1,39; gewicht: SMD -0,49; 95%-BI -1,06 tot 0,08) (kwaliteit van bewijs zeer laag).
- *Macrovasculaire morbiditeit, microvasculaire morbiditeit en kwaliteit van leven* zijn niet gerapporteerd.
- *Hypoglykemieën en ernstige bijwerkingen ('serious adverse events')*: er waren geen klinisch relevante verschillen tussen SGLT-2-remmers en basaal insuline (hypoglykemieën: OR 0,90; 95%-BI 0,49 tot 1,64; ernstige bijwerkingen: OR 0,73; 95%-BI 0,39 tot 1,36) (kwaliteit van bewijs zeer laag). Bij de ernstige bijwerkingen werd niet beschreven welke ernstige bijwerkingen optraden.
- *Ziekenhuisopnames* zijn niet gerapporteerd.

#### **Conclusie**

Op basis van indirecte vergelijkingen (netwerkanalyse):

- SGLT-2-remmers gaan waarschijnlijk minder vaak gepaard met hypoglykemie in vergelijking tot insuline glargine, beide in aanvulling op metformine (duale therapie) (kwaliteit van bewijs redelijk).
- Het is onzeker hoe SGLT-2-remmers zich verhouden tot NPH-insuline of langwerkende insulineanalogen ten aanzien van hypoglykemie in aanvulling op de behandeling met metformine en een sulfonylureumderivaat (triple therapie) (kwaliteit van bewijs zeer laag).
- Het is onzeker hoe SGLT-2-remmers zich verhouden tot NPH-insuline of langwerkende insulineanalogen in aanvulling op de behandeling met metformine (al dan niet in combinatie met een sulfonylureumderivaat) ten aanzien van de andere uitkomsten (sterfte, macro- en microvasculaire complicaties, HbA<sub>1c</sub>, gewicht, kwaliteit van leven, ziekenhuisopnames en overige bijwerkingen) (kwaliteit van bewijs zeer laag).

#### **4.16 Noot 82: SGLT-2-remmers: plaatsbepaling stap 4 van de behandeling**

De resultaten in deze tekst zijn afkomstig uit de NIV Richtlijn Diabetes mellitus type 2 [NIV 2018a]. De paragraaf *Van bewijs naar aanbeveling* en *Aanbeveling* zijn door de werkgroep geformuleerd aan de hand van deze resultaten en de gegevens uit noot 79.

#### **Achtergrond**

Als patiënten met metformine (met of zonder een sulfonylureumderivaat) en eenmaal daags (basaal) insuline niet de HbA<sub>1c</sub>-daling bereiken, kan als vierde stap de insulinetherapie worden geïntensiveerd. Het zou ook een optie kunnen zijn om in plaats van intensiveren van de insulinetherapie een derde glucoseverlagend middel toe te voegen, zoals een SGLT-2-remmer.

### *Uitgangsvraag*

Wat is de optimale behandeling van personen met diabetes mellitus type 2 die onvoldoende reageren op metformine (met of zonder sulfonylureumderivaat) en basaal insuline: toevoeging van een SGLT-2-remmer of toevoeging van kortwerkend (bolus)insuline?

*Vergelijking: metformine (+ sulfonylureumderivaat) + 1dd insuline + SGLT-2-remmer versus metformine + intensivering insulineregime (basaal bolusinsuline).*

### *Uitkomstmaten*

- Sterfte (aan alle oorzaken) (cruciaal)
- Cardiovasculaire sterfte (cruciaal)
- Acuut coronair syndroom (cruciaal)
- Beroerte (cruciaal)
- Microvasculaire morbiditeit (cruciaal)
- Verandering HbA<sub>1c</sub> (belangrijk)
- Gewichtsverandering (belangrijk)
- Kwaliteit van leven (cruciaal)
- Hypoglykemie (belangrijk)
- Ziekenhuisopnames (belangrijk)
- Overige bijwerkingen (zie ook noot 16)

### **Methoden**

Er is een systematische literatuurzoekactie naar RCT's en SR's uitgevoerd door de NIV in mei 2016 [NIV 2018a].

### **Resultaten**

#### *Resultaat zoekactie*

De zoekactie leverde geen onderzoeken op met een directe vergelijking tussen een SGLT-2-remmer en een relevante intensivering van de insulinertherapie bij patiënten die onvoldoende reageren op een combinatie van metformine (met of zonder sulfonylureumderivaat) en eenmaal daags langwerkend insuline (basaal insuline). Er werd één systematische review gevonden die niet direct antwoord geeft op de uitgangsvraag, maar enig (indirect) houvast biedt bij het beantwoorden hiervan [Palmer 2016].

#### *Beschrijving onderzoeken*

Er is een uitgebreide systematische review met netwerkmeta-analyse naar de glucoseverlagende behandeling van diabetes mellitus type 2 [Palmer 2016]. Deze review is van hoge kwaliteit en bevat een netwerkmeta-analyse voor triple therapie bij patiënten die niet goed glykemisch gereguleerd zijn op een combinatie van metformine en een sulfonylureumderivaat. Hierbij worden toevoegingen van een DPP-4-remmer, SGLT-2-remmer, thiazolidinedione, GLP-1-receptoragonist, basaal insuline of basaal bolusinsuline aan metformine en sulfonylureumderivaat onderling met elkaar vergeleken. Deze netwerkmeta-analyse voldoet niet geheel aan de PICO van de uitgangsvraag, die uitgaat van patiënten die onvoldoende reageren op een combinatie van metformine en basaal insuline, maar bevat wel een vergelijking tussen basaal bolusregime en SGLT-2-remmers (beide toegevoegd aan de combinatie van metformine en een sulfonylureumderivaat) die enig indirect houvast biedt bij het beantwoorden van de uitgangsvraag. De netwerkmeta-analyse had een beperkte omvang (5 RCT's met 3267 patiënten en 37.223 patiëntmaanden follow-up).

#### *Uitkomsten*

### **Metformine, sulfonylureumderivaat en SGLT-2-remmer vs. metformine, sulfonylureumderivaat en basaal bolusinsuline**

Er waren geen klinisch relevante verschillen tussen basaal bolusregime en SGLT-2-remmers met betrekking tot het HbA<sub>1c</sub>, optreden van hypoglykemieën, lichaamsgewicht, sterfte aan alle oorzaken of cardiovasculaire sterfte. Het is belangrijk te benadrukken dat het geanalyseerde netwerk onvoldoende statistische power heeft door de beperkte omvang en het ontbreken van RCT's waarin een directe vergelijking tussen behandeling met basaal bolusinsuline en SGLT-2-remmers wordt gemaakt. Vanwege deze beperkingen kunnen geen eenduidige conclusies worden getrokken.

## Conclusie

Er zijn geen onderzoeken gevonden die aan de selectiecriteria voldeden. Indirecte vergelijkingen toonden geen verschillen tussen basaal bolusinsuline en SGLT-2-remmers, beide toegevoegd aan metformine en een sulfonylureumderivaat, op het optreden van hypoglykemieën, lichaamsgewicht, sterfte aan alle oorzaken of cardiovasculaire sterfte. De aanbevelingen bij de uitgangsvraag zijn gebaseerd op overwegingen van de werkgroep.

## 4.17 Noot 83: Veiligheid van pioglitazon

### Achtergrond

In deze noot worden de verschillende mogelijke bijwerkingen van pioglitazon besproken.

#### *Uitgangsvraag*

Leidt het gebruik van pioglitazon tot meer sterfte (aan alle oorzaken en cardiovasculair), cardiovasculaire morbiditeit, carcinomen, gastro-intestinale bijwerkingen en andere bijwerkingen dan placebo of andere bloedglucoseverlagende middelen?

#### *Uitkomstmaten*

- Sterfte (aan alle oorzaken) (cruciaal)
- Cardiovasculaire veiligheid (cruciaal)
  - Cardiovasculaire sterfte
  - Acuut coronair syndroom
  - Beroerte
  - Hartfalen
- Blaaskanker (cruciaal)
- Gastro-intestinale bijwerkingen (belangrijk)
- Pneumonie (belangrijk)
- Fracturen (belangrijk)

### Methoden

Er is een systematische literatuurzoekactie naar SR's, RCT's en observationeel onderzoek uitgevoerd in PubMed in maart 2017.

### Resultaten

De resultaten zijn hieronder per uitkomstmaat weergegeven. Voor het GRADE evidenceprofiel zie [tabel 52].

#### A. STERFTE (AAN ALLE OORZAKEN)

##### Resultaten

###### *Resultaat zoekactie*

De zoekactie leverde één relevant systematisch literatuuronderzoek op. Dit was een Evidence Report van de Agency for Healthcare Research and Quality en is gepubliceerd als een peer-reviewed artikel [Maruthur 2016], maar ook als een uitgebreid, vrij toegankelijk rapport op internet [Bolen 2016]. De selectiecriteria van dit literatuuronderzoek zijn vermeld in [tabel 6]. Een aanvullende search na de zoekdatum van dit literatuuronderzoek leverde een cohortonderzoek [Yang 2014] en een RCT (de PROactive Study) op [Dormandy 2005].

###### *Beschrijving onderzoeken*

De review includeerde 177 RCT's en 25 observationele onderzoeken. Hiervan vergeleken 4 RCT's (n = 1755) metformine met pioglitazon; één RCT (n = 502) pioglitazon met glibenclamide. Daarnaast werd één retrospectief cohortonderzoek geïncludeerd (n = 20.450) [Bolen 2016, Maruthur 2016]. Zie noot 69 en 72 voor een uitgebreidere beschrijving van de review.

De PROactive Study was een RCT, uitgevoerd onder 5238 patiënten met diabetes mellitus type 2. Patiënten met macrovasculaire comorbiditeit werden gerandomiseerd naar pioglitazon (n = 2605) of placebo (n = 2633), toegevoegd aan de bestaande diabetesbehandeling. De patiënten waren afkomstig uit

de eerste lijn (n = 1681) of uit ziekenhuizen (n = 3557). De gemiddelde follow-upduur was 34,5 maanden [Dormandy 2005].

Yang et al. beschrijven een retrospectief cohortonderzoek waarin de sterfte aan alle oorzaken voor pioglitazongebruikers werd vergeleken met die van insulinegebruikers. Hierin zijn 56.536 patiënten uit de Verenigde Staten opgenomen die voor het eerst pioglitazon of insuline gebruiken [Yang 2014].

#### *Kwaliteit van bewijs*

De kwaliteit van het bewijs was laag tot zeer laag. Er werd afgewaardeerd vanwege het risico op vertekening en (ernstige) onnauwkeurigheid van de resultaten.

#### *Uitkomsten*

##### **Pioglitazon vs. placebo**

- *Sterfte (aan alle oorzaken)*: de hazardratio (HR) uit de PROactive Study voor pioglitazon vergeleken met placebo was 0,96 (95%-BI 0,78 tot 1,18) (kwaliteit van bewijs laag vanwege indirect bewijs en onnauwkeurigheid) [Dormandy 2005].

##### **Pioglitazon vs. metformine**

- *Sterfte (aan alle oorzaken)*: 4 RCT's (n = 1755) met een follow-upduur van 24 tot 52 weken vonden vergelijkbare aantallen sterfgevallen in de metforminegroepen als in de pioglitazongroepen (OR metformine vergeleken met pioglitazon: 0,91; 95%-BI 0,22 tot 3,72) (kwaliteit van bewijs zeer laag vanwege risico op vertekening en ernstige onnauwkeurigheid). Een retrospectief cohortonderzoek (n = 20.450) vond een HR voor pioglitazon vergeleken met metformine van 1,08 (95%-BI 0,78 tot 1,51) (kwaliteit van bewijs zeer laag vanwege observationeel onderzoek en onnauwkeurigheid).

##### **Pioglitazon vs. sulfonylureumderivaten**

- *Sterfte (aan alle oorzaken)*: één RCT (n = 502) vergeleek glibenclamide met pioglitazon. In de glibenclamidegroep traden er twee sterfgevallen op (0,8%), in de pioglitazongroep geen (kwaliteit van bewijs zeer laag vanwege risico op vertekening en zeer ernstige onnauwkeurigheid). Een retrospectief cohortonderzoek (n = 20.450) rapporteerde dat degenen die pioglitazon startten een lager risico op sterfte hadden dan degenen die een sulfonylureumderivaat startten (HR 0,59; 95%-BI 0,43 tot 0,81) (kwaliteit van bewijs laag vanwege observationeel onderzoek).

##### **Pioglitazon vs. insuline**

- *Sterfte (aan alle oorzaken)*: één retrospectief cohortonderzoek (n = 56.536) vergeleek pioglitazon met insuline. De HR voor pioglitazon vergeleken met insuline was 0,33 (95%-BI 0,31 tot 0,36) [Yang 2014] (kwaliteit van bewijs laag vanwege observationeel onderzoek).

#### **Conclusie**

- Pioglitazon lijkt het risico op sterfte (aan alle oorzaken) niet te verhogen in vergelijking tot placebo, al kan een verhoogd risico niet worden uitgesloten (kwaliteit van bewijs laag).
- Het is onzeker hoe pioglitazon zich verhoudt ten opzichte van metformine of sulfonylureumderivaten ten aanzien van de totale sterfte (kwaliteit van bewijs zeer laag).
- Pioglitazon lijkt het risico op sterfte niet te verhogen in vergelijking tot insuline (kwaliteit van bewijs laag).

## **B. CARDIOVASCULAIRE VEILIGHEID**

### **1. Cardiovasculaire sterfte**

#### **Resultaten**

##### *Resultaat zoekactie*

De zoekactie leverde één relevant systematisch literatuuronderzoek op [Bolen 2016, Maruthur 2016]. Een aanvullende search na de zoekdatum van dit literatuuronderzoek leverde een RCT (de PROactive Study) op [Dormandy 2005].

##### *Beschrijving onderzoeken*

Zie onder A.

##### *Kwaliteit van bewijs*

De kwaliteit van het bewijs was laag. Er werd afgewaardeerd vanwege indirect bewijs en onnauwkeurigheid van de resultaten.

### *Uitkomsten*

#### **Pioglitazon vs. placebo**

- *Cardiovasculaire sterfte*: in de PROactive Study waren er 127 cardiovasculaire sterfgevallen in de pioglitazon- (n = 2605) en 136 in de placebogroep (n = 2633). Er is geen HR berekend, maar de zelfberekende RR voor pioglitazon vergeleken met placebo was 0,94 (95%-BI 0,75 tot 1,19) (kwaliteit van bewijs laag vanwege indirect bewijs en onnauwkeurigheid) [Dormandy 2005].

#### **Pioglitazon vs. metformine**

- *Cardiovasculaire sterfte*: 2 RCT's (n = 78) met een follow-upduur van 24 tot 48 weken vonden geen cardiovasculaire sterfgevallen in de metformine- en pioglitazongroepen.

### **Conclusie**

- Pioglitazon lijkt het risico op cardiovasculaire sterfte niet te verhogen in vergelijking tot placebo, al kan een verhoogd risico niet worden uitgesloten (kwaliteit van bewijs laag).
- Het is niet onderzocht of er een klinisch relevant verschil is in cardiovasculaire sterfte tussen pioglitazon en metformine of andere bloedglucoseverlagende medicatie.

## **2. Acut coronair syndroom**

### **Resultaten**

#### *Resultaat zoekactie*

De zoekactie leverde twee relevante systematische literatuuronderzoeken op [Bolen 2016, Maruthur 2016, Pladevall 2016]. De selectiecriteria van deze literatuuronderzoeken zijn vermeld in [tabel 6 en 22]. Een aanvullende search leverde een RCT (de PROactive Study) op [Dormandy 2005].

**Tabel 22 - Selectiecriteria gebruikt in de review van Pladevall (2016) [Pladevall 2016]**

Type onderzoeken	Observationele onderzoeken (systematische reviews, meta-analyses of originele artikelen)
Type patiënten	Volwassenen met diabetes mellitus type 2
Type interventies	Bloedglucoseverlagende middelen, anders dan insuline (voor deze noot alleen pioglitazon gebruikt)
Type vergelijkingen	Bloedglucoseverlagende middelen, anders dan insuline
Type uitkomstmaten	- Myocardinfarct - Beroerte

#### *Beschrijving onderzoeken*

In de systematische review van Pladevall et al. werden observationele onderzoeken geïnccludeerd die het cardiovasculaire risico van TZD's onderzochten. Er werden vier onderzoeken geïnccludeerd waarin pioglitazon met metformine werd vergeleken wat betreft het optreden van acuut myocardinfarct. In totaal 20.848 patiënten gebruikten pioglitazon en 256.612 patiënten gebruikten metformine. Zie onder A voor de beschrijving van de andere onderzoeken.

#### *Kwaliteit van bewijs*

De kwaliteit van het bewijs was laag tot zeer laag. Er werd afgewaardeerd vanwege het risico op vertekening, indirect bewijs, (ernstige) onnauwkeurigheid en publicatiebias.

### *Uitkomsten*

#### **Pioglitazon vs. placebo**

- *Niet-fataal acut coronair syndroom*: de HR uit de PROactive Study voor pioglitazon vergeleken met placebo was 0,83 (95%-BI 0,65 tot 1,06) (kwaliteit van bewijs laag vanwege indirect bewijs en publicatiebias) [Dormandy 2005].
- *Acut coronair syndroom*: de HR uit de PROactive Study voor pioglitazon vergeleken met placebo was 0,78 (95%-BI 0,55 tot 1,11) (kwaliteit van bewijs laag vanwege indirect bewijs en publicatiebias) [Dormandy 2005].

#### **Pioglitazon vs. metformine**

- *Acut coronair syndroom*: 2 RCT's (n = 78) met een follow-upduur van 24 tot 48 weken vonden geen gevallen van myocardinfarct (zowel fataal als niet-fataal) in de metformine- en pioglitazongroepen [Bolen 2016]. De gepoolde RR uit 3 observationele onderzoeken voor pioglitazon vergeleken met

metformine was 1,02 (95%-BI 0,75 tot 1,38) (kwaliteit van bewijs zeer laag door observationeel onderzoek en onnauwkeurigheid) [Pladevall 2016].

#### **Pioglitazon vs. sulfonylureumderivaat**

- *Acuut coronair syndroom*: één retrospectief cohortonderzoek (n = 98.146) vergeleek pioglitazon met een sulfonylureumderivaat en rapporteerde een HR van 0,75 (95%-BI 0,19 tot 2,77) (kwaliteit van bewijs zeer laag door observationeel onderzoek en ernstige onnauwkeurigheid) [Bolen 2016].

#### **Conclusie**

- Pioglitazon lijkt het risico op acuut coronair syndroom niet te verhogen in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs laag).
- Het is onzeker hoe pioglitazon zich verhoudt ten opzichte van metformine of sulfonylureumderivaten ten aanzien van het optreden van acuut coronair syndroom (kwaliteit van bewijs zeer laag).
- Vergelijkingen met andere bloedglucoseverlagende middelen zijn niet onderzocht.

### **3. Beroerte**

#### **Resultaten**

##### *Resultaat zoekactie*

De zoekactie leverde één relevant systematisch literatuuronderzoek op [Bolen 2016, Maruthur 2016]. Een aanvullende search na de zoekdatum van dit literatuuronderzoek leverde een RCT (de PROactive Study) op [Dormandy 2005].

##### *Beschrijving onderzoeken*

Zie onder A.

##### *Kwaliteit van bewijs*

De kwaliteit van het bewijs was over het algemeen laag tot zeer laag. Er werd in de meeste gevallen afgewaardeerd vanwege het risico op vertekening en onnauwkeurigheid van de resultaten.

##### *Uitkomsten*

#### **Pioglitazon vs. placebo**

- *Beroerte*: De HR uit de PROactive Study voor pioglitazon vergeleken met placebo was 0,81 (95%-BI 0,61 tot 1,07) (kwaliteit van bewijs laag vanwege indirect bewijs en publicatiebias) [Dormandy 2005].

#### **Pioglitazon vs. sulfonylureumderivaat**

- *Beroerte*: één retrospectief cohortonderzoek (n = 98.146) vergeleek pioglitazon met een sulfonylureumderivaat en rapporteerde een HR van 0,59 (95%-BI 0,06 tot 6,03) (kwaliteit van bewijs zeer laag vanwege observationeel onderzoek en ernstige onnauwkeurigheid) [Bolen 2016].

#### **Conclusie**

- Pioglitazon lijkt het risico op beroerte niet te verhogen in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs laag).
- Het is onzeker hoe pioglitazon zich verhoudt ten opzichte van sulfonylureumderivaten ten aanzien van het optreden van beroerte (kwaliteit van bewijs zeer laag).
- Vergelijkingen met andere bloedglucoseverlagende middelen zijn niet onderzocht.

### **4. Hartfalen**

#### **Resultaten**

##### *Resultaat zoekactie*

De zoekactie leverde twee relevante systematische literatuuronderzoeken op [Bolen 2016, Maruthur 2016, Varas-Lorenzo 2014]. De selectiecriteria van deze literatuuronderzoeken zijn vermeld in [tabel 6 en 23]. Een aanvullende search leverde een RCT (de PROactive Study) op [Dormandy 2005].



**Tabel 23 - Selectiecriteria gebruikt in de review van Varas-Lorenzo (2014) [Varas-Lorenzo 2014]**

Type onderzoeken	Cohortonderzoeken, patiënt-controleonderzoeken
Type patiënten	Volwassenen met diabetes mellitus type 2
Type interventies	Bloedglucoseverlagende middelen, anders dan insuline (voor deze noot alleen pioglitazon gebruikt)
Type vergelijkingen	Bloedglucoseverlagende middelen, anders dan insuline
Type uitkomstmaten	Hartfalen

#### *Beschrijving onderzoeken*

In de systematische review van Varas-Lorenzo et al. werden observationele onderzoeken geïncludeerd die het risico op hartfalen van TZD's onderzochten. Er werden 2 onderzoeken geïncludeerd waarin pioglitazon met metformine werd vergeleken (in totaal 4311 patiënten gebruikten pioglitazon en 114.625 patiënten gebruikten metformine) en 2 onderzoeken waarin pioglitazon met een SU werd vergeleken (4051 gebruikten pioglitazon en 103.572 gebruikten een SU) [Varas-Lorenzo 2014]. Zie onder A voor de beschrijving van de andere onderzoeken.

#### *Kwaliteit van bewijs*

De kwaliteit van het bewijs was laag tot zeer laag. De PROactive trial is afgewaardeerd vanwege indirect bewijs. Bij observationele onderzoeken gaat de kwaliteit van bewijs uit van laag. Daarnaast werd in alle gevallen afgewaardeerd vanwege onnauwkeurigheid van de resultaten.

#### *Uitkomsten*

##### **Pioglitazon vs. placebo**

- *Hartfalen*: in de PROactive Study waren er 281 patiënten met hartfalen in de pioglitazongroep (n = 2605) en 198 in de placebogroep (n = 2633). Hartfalen werd geregistreerd als bijwerking en is als uitkomstmaat niet centraal beoordeeld. Er is geen HR berekend, maar de zelfberekende RR voor pioglitazon vergeleken met placebo was 1,43 (95%-BI 1,21 tot 1,71) (kwaliteit van bewijs laag vanwege indirect bewijs en onnauwkeurigheid) [Dormandy 2005].

##### **Pioglitazon vs. metformine**

- *Hartfalen*: de gepoolde RR uit twee cohortonderzoeken (n = 118.936) voor pioglitazon vergeleken met metformine was 1,14 (95%-BI 0,86 tot 1,50) [Varas-Lorenzo 2014]. Een derde cohortonderzoek (n = 11.944) rapporteerde een HR van 1,38 (95%-BI 1,00 tot 1,90) (kwaliteit van bewijs zeer laag door observationeel onderzoek en onnauwkeurigheid) [Bolen 2016].

##### **Pioglitazon vs. sulfonylureumderivaat**

- *Hartfalen*: de gepoolde RR uit twee cohortonderzoeken (n = 107.623) voor pioglitazon vergeleken met een sulfonylureumderivaat was 1,30 (95%-BI 0,90 tot 1,87) [Varas-Lorenzo 2014]. Een derde cohortonderzoek (n = 8935) rapporteerde een HR van 1,05 (95%-BI 0,77 tot 1,43) (kwaliteit van bewijs zeer laag door observationeel onderzoek en onnauwkeurigheid) [Bolen 2016].

#### **Conclusie**

- Pioglitazon lijkt het risico op hartfalen te verhogen in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs laag).
- Het is onzeker of het effect van pioglitazon op het optreden van hartfalen verschilt van metformine of SU, maar een toename van het risico kan niet worden uitgesloten (kwaliteit van bewijs zeer laag).
- Vergelijkingen met andere bloedglucoseverlagende middelen zijn niet onderzocht.

#### **C. BLAASKANKER**

##### **Resultaten**

###### *Resultaat zoekactie*

De zoekactie leverde één relevant systematisch literatuuronderzoek op [Turner 2014]. De selectiecriteria van dit literatuuronderzoek zijn vermeld in [tabel 24]. Daarnaast werden tien relevante observationele onderzoeken gevonden [Vallarino 2013, Erdmann 2014, Jin 2014, Kuo 2014, Lewis 2014, Gupta 2015, Erdmann 2016, Korhonen 2016, Mackenzie 2016, Tuccori 2016].

**Tabel 24 - Selectiecriteria gebruikt in de review van Turner (2014) [Turner 2014]**

Type onderzoeken	RCT's
Type patiënten	Volwassenen met diabetes mellitus type 2; follow-upduur ≥ 1 jaar
Type interventies	- Pioglitazon - Rosiglitazon (buiten beschouwing gelaten voor de noot)
Type vergelijkingen	- Placebo - Andere niet-TZD bloedglucoseverlagende middelen
Type uitkomstmaten	Blaaskanker

*Beschrijving onderzoeken*

In de review werden zowel RCT's als observationele onderzoeken opgenomen. RCT's moesten een minimale follow-upduur van 52 weken hebben en rosiglitazon of pioglitazon vergelijken met niet-TZD-therapie of placebo. Observationele onderzoeken mochten patiënt-controleonderzoeken zijn of cohortonderzoeken, waarbij het risico op blaaskanker bij aan TZD blootgestelde patiënten werd vergeleken met dat bij niet aan TZD blootgestelde patiënten. De searchdatum was juli 2013. Er werden 3 RCT's (n = 7878; inclusief de PROactive trial) geïncludeerd waarin pioglitazon werd vergeleken met placebo, metformine of glibenclamide. Daarnaast werden er 8 observationele onderzoeken (n = 1.982.536) opgenomen, waarin pioglitazonblootstelling werd vergeleken met geen blootstelling aan pioglitazon.

*Kwaliteit van bewijs*

De kwaliteit van bewijs uit de RCT's was laag door kans op vertekening en onnauwkeurige resultaten. De kwaliteit van bewijs uit de observationele onderzoeken was zeer laag door onnauwkeurige resultaten.

*Uitkomsten***Pioglitazon vs. controle: resultaten uit de SR**

- **Blaaskanker:** in de RCT's traden 22 gevallen van blaaskanker op: 16 in de pioglitazon- (n = 3929) en 6 in de controlegroepen (n = 3949). De gepoolde OR voor pioglitazon t.o.v. controle was 2,51 (95%-BI 1,09 tot 5,80) (kwaliteit van bewijs laag door kans op vertekening en onnauwkeurigheid). In de observationele onderzoeken traden 9593 gevallen van blaaskanker op. De gepoolde OR voor pioglitazon vergeleken met geen pioglitazon was 1,21 (95%-BI 1,09 tot 1,35), het NNH 3408 (95%-BI 2045 tot 7949) (kwaliteit van bewijs zeer laag door observationeel onderzoek en onnauwkeurigheid).

Na deze SR zijn er nog verschillende observationele onderzoeken verschenen met wisselende resultaten:

- Retrospectief cohortonderzoek, 38.588 pioglitazongebruikers, 17.948 insulinegebruikers, ongeveer 2 jaar follow-up: HR pioglitazon vs insuline 0,92 (95%-BI 0,63 tot 1,33) [Vallarino 2013].
- 6-jaars follow-up van PROactive (n = 3599): RR pioglitazon vs. placebo 1,06 (95%-BI 0,59 tot 1,89) [Erdmann 2014].
- Retrospectief cohortonderzoek, 11.240 pioglitazongebruikers en 101.953 niet-pioglitazongebruikers: HR 1,14 (95%-BI 0,77 tot 1,68) [Jin 2014].
- Genest patiënt-controleonderzoek, 259 patiënten en 1036 controles. OR pioglitazon vs. controle 1,20 (95%-BI 0,58 tot 2,49) [Kuo 2014].
- Cohortonderzoek met 193.099 personen waarvan 34.181 pioglitazon hadden gebruikt (gemiddeld 2,8 jaar lang) en waarin 1261 incidente blaaskankergevallen optraden. HR pioglitazon vs non-pioglitazon 1,06 (95%-BI 0,89 tot 1,26). Geneste patiënt-controleanalyses in hetzelfde cohort: OR 1,18 (95%-BI 0,78 tot 1,80) [Lewis 2014].
- Retrospectief cohortonderzoek onder 1111 pioglitazongebruikers en 1111 niet-pioglitazongebruikers. In beide groepen trad geen blaaskanker op [Gupta 2015].
- Tienjaars follow-up van PROactive: RR 0,65 (95%-BI 0,33 tot 1,28) [Erdmann 2016].
- Retrospectief cohortonderzoek, gematcht voor propensity score. 56.337 patiënten die pioglitazon gebruikten, gematcht met 317.109 patiënten die geen pioglitazon gebruikten. Gemiddelde follow-up 2,9 jaar, waarin 130 gevallen van blaaskanker optraden. HR 0,99 (95%-BI 0,75 tot 1,30) of 1,00 (95%-BI 0,83 tot 1,21) (berekend met twee verschillende gematchte cohorten) [Korhonen 2016].
- Twee retrospectieve cohorten: 1) 1.161.443 prevalentie diabetesgevallen; HR voor meer dan twee jaar pioglitazongebruik vs. geen pioglitazongebruik 1,16 (95%-BI 1,00 tot 1,35). 2) 320.090 incidente diabetesgevallen: HR voor meer dan twee jaar pioglitazongebruik vs. geen pioglitazongebruik 1,24 (95%-BI 0,83 tot 1,84) [Mackenzie 2016].

- Cohortonderzoek met 145.806 patiënten die voor het eerst glucoseverlagende medicatie gebruikten, 689.616 patiëntjaren follow-up. HR pioglitazon vs. andere bloedglucoseverlagende medicatie 1,63 (95%-BI 1,22 tot 2,19) [Tuccori 2016].

### Conclusie

Pioglitazon lijkt het risico op blaaskanker enigszins te verhogen in vergelijking tot placebo of andere bloedglucoseverlagende middelen (kwaliteit van bewijs laag).

## D. GASTRO-INTESTINALE BIJWERKINGEN

### Resultaten

#### Resultaat zoekactie

De zoekactie leverde één relevant systematisch literatuuronderzoek op [Bolen 2016, Maruthur 2016].

#### Beschrijving onderzoeken

De review includeerde 177 RCT's en 25 observationele onderzoeken. Hiervan vergeleken 4 RCT's (n = 2207) metformine met pioglitazon en 2 RCT's (n = 2599) een sulfonylureumderivaat met pioglitazon. Zie noot 69 en 72 voor een uitgebreidere beschrijving van de review.

#### Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van het bewijs was over het algemeen redelijk tot laag. Er werd in de meeste gevallen afgewaardeerd vanwege het risico op vertekening. Daarnaast werd er soms afgewaardeerd vanwege onnauwkeurigheid van de resultaten.

#### Uitkomsten

#### Pioglitazon vs. metformine

- *Diarree*: diarree werd gerapporteerd in 4 RCT's (n = 2207). Dit kwam voor bij 3% van de pioglitazon- en 13% van de metforminegebruikers. De gepoolde OR voor pioglitazon vergeleken met metformine was 0,26 (95%-BI 0,18 tot 0,37) (kwaliteit van bewijs redelijk vanwege risico op vertekening) [Bolen 2016].
- *Misselijkheid*: misselijkheid werd gerapporteerd in 2 RCT's (n = 1603) en kwam voor bij 3% van de pioglitazon- en 5% van de metforminegebruikers. De gepoolde OR voor pioglitazon vergeleken met metformine was 0,55 (95%-BI 0,33 tot 0,93) (kwaliteit van bewijs redelijk vanwege risico op vertekening) [Bolen 2016].

#### Pioglitazon vs. sulfonylureumderivaat

- *Diarree*: diarree werd gerapporteerd in 2 RCT's (n = 2599). Dit kwam voor bij 8% van de pioglitazongebruikers en 7% van de sulfonylureumderivaat-gebruikers. De gepoolde OR voor pioglitazon vergeleken met een SU was 1,12 (95%-BI 0,86 tot 1,46) (kwaliteit van bewijs laag vanwege risico op vertekening en onnauwkeurigheid) [Bolen 2016].

### Conclusie

- Pioglitazon leidt waarschijnlijk tot minder diarree en misselijkheid dan metformine (kwaliteit van bewijs redelijk).
- Pioglitazon lijkt niet of nauwelijks effect te hebben op het optreden van diarree, vergeleken met een sulfonylureumderivaat (kwaliteit van bewijs laag).
- Vergelijkingen met andere bloedglucoseverlagende middelen zijn niet onderzocht.

## E. PNEUMONIE

### Resultaten

#### Resultaat zoekactie

De zoekactie leverde één relevant systematisch literatuuronderzoek op [Singh 2011]. De selectiecriteria van dit literatuuronderzoek zijn vermeld in [tabel 25]. Een aanvullende search na de zoekdatum van dit literatuuronderzoek leverde geen nieuwe RCT's op.

**Tabel 25 - Selectiecriteria gebruikt in de review van Singh (2011) [Singh 2011]**

Type onderzoeken	RCT's
Type patiënten	Patiënten met diabetes mellitus type 2
Type interventies	- Pioglitazon - Rosiglitazon (buiten beschouwing gelaten voor de noot)
Type vergelijkingen	Alle controle-interventies
Type uitkomstmaten	- Pneumonie - Lageluchtweginfectie

*Beschrijving onderzoeken*

De review includeerde 13 RCT's, waarvan er 5 (n = 6129) pioglitazon onderzochten. Eén hiervan vergeleek pioglitazon met placebo (de PROactive Study, zie onder A), twee vergeleken pioglitazon met metformine en twee vergeleken pioglitazon met gliclazide. De resultaten zijn niet apart geanalyseerd voor de verschillende controlebehandelingen.

*Kwaliteit van bewijs*

De kwaliteit van het bewijs was laag. Er werd afgewaardeerd vanwege het risico op vertekening en onnauwkeurigheid van de resultaten.

*Uitkomsten***Pioglitazon vs. controle (placebo, metformine of gliclazide)**

- *Pneumonie*: in de pioglitazongroepen trad pneumonie op bij 60 van de 3055 patiënten, in de controlegroepen bij 37 van de 3074 patiënten (OR pioglitazon vergeleken met controle: 1,63; 95%-BI 1,09 tot 2,46). Een observationeel onderzoek (n niet gerapporteerd) vond een HR voor pioglitazon vergeleken met metformine van 1,08 (95%-BI 0,78 tot 1,51) (kwaliteit van bewijs laag).

**Conclusie**

Pioglitazon lijkt het risico op pneumonie enigszins te verhogen in vergelijking tot controlebehandeling (placebo, metformine of een SU) (kwaliteit van bewijs laag).

**F. FRACTUREN****Resultaten***Resultaat zoekactie*

De zoekactie leverde één relevant systematisch literatuuronderzoek op [Liao 2017]. De selectiecriteria van dit literatuuronderzoek zijn vermeld in [tabel 26]. Een aanvullende search na de zoekdatum van dit literatuuronderzoek leverde geen nieuwe RCT's op.

**Tabel 26 - Selectiecriteria gebruikt in de review van Liao (2017) [Liao 2017]**

Type onderzoeken	RCT's
Type patiënten	Patiënten met diabetes mellitus type 2, prediabetes of insulineresistentie; follow-upduur ≥ 1 jaar
Type interventies	Pioglitazon
Type vergelijkingen	- Placebo - Andere bloedglucoseverlagende middelen
Type uitkomstmaten	- Ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen (niet-fataal myocardinfarc t, niet-fatale beroerte, cardiovasculaire sterfte) - Myocardinfarct - Beroerte

**Resultaten***Beschrijving onderzoeken*

Een systematische review naar het optreden van diverse bijwerkingen bij pioglitazongebruik door patiënten met diabetes mellitus type 2, prediabetes en insulineresistentie vormde de basis voor het beantwoorden van deze uitgangsvraag. De review includeerde 9 RCT's met een follow-upduur van

minimaal een jaar, waarvan er 4 (n = 5608) pioglitazon onderzochten. Twee hiervan vergeleken pioglitazon met placebo, één vergeleek pioglitazon met glimepiride en één vergeleek pioglitazon met een andere bloedglucoseverlagende behandeling. De resultaten zijn niet apart geanalyseerd voor de verschillende controlebehandelingen.

#### *Kwaliteit van bewijs*

De kwaliteit van het bewijs was laag. Er werd afgewaardeerd vanwege indirect bewijs (er werden niet alleen diabetespatiënten geïnccludeerd, maar ook patiënten met prediabetes of insulineresistentie) en onnauwkeurigheid van de resultaten.

#### *Uitkomsten*

##### **Pioglitazon vs. controle (placebo, glimepiride of andere bloedglucoseverlagende medicatie)**

- *Fracturen*: in de pioglitazongroepen trad een fractuur op bij 133 van de 2805 patiënten, in de controlegroepen bij 87 van de 2803 patiënten (RR pioglitazon vergeleken met controle: 1,52; 95%-BI 1,17 tot 1,99) (kwaliteit van bewijs laag).

#### **Conclusie**

Pioglitazon lijkt het risico op een fractuur enigszins te vergroten in vergelijking tot controlebehandeling (placebo, glimepiride of een andere bloedglucoseverlagende behandeling) (kwaliteit van bewijs laag).

#### **Overkoepelende conclusie veiligheid van pioglitazon**

Pioglitazon lijkt het risico op sterfte aan alle oorzaken, sterfte aan cardiovasculaire oorzaken, acuut coronair syndroom, beroerte of hartfalen niet te verhogen in vergelijking tot placebo, al kan een verhoogd risico niet op alle eindpunten worden uitgesloten. Het is onzeker hoe pioglitazon zich verhoudt tot andere bloedglucoseverlagende middelen op deze eindpunten.

Pioglitazon lijkt het risico op blaaskanker, pneumonie en fracturen enigszins te verhogen in vergelijking tot placebo of andere bloedglucoseverlagende middelen.

Pioglitazon lijkt nauwelijks effect te hebben of het optreden van diarree vergeleken met een sulfonylureumderivaat, maar leidt waarschijnlijk tot minder diarree en misselijkheid dan metformine. Vergelijkingen met andere bloedglucoseverlagende middelen zijn niet onderzocht.

## **4.18 Noot 84: Pioglitazon: plaatsbepaling stap 2 van de behandeling**

### **Achtergrond**

Als patiënten met metformine niet de gewenste HbA<sub>1c</sub>-daling bereiken, kan een tweede bloedglucoseverlagend middel worden toegevoegd. Momenteel wordt daarvoor de voorkeur gegeven aan een sulfonylureumderivaat. Een andere mogelijkheid is een thiazolidinedion (TZD). In Nederland is alleen pioglitazon beschikbaar nadat rosiglitazon in 2010 in Europa van de markt is gehaald in verband met een verhoogd risico op myocardinfarct.

#### *Uitgangsvraag*

Wat is de optimale behandeling van personen met diabetes mellitus type 2 die met alleen metformine de HbA<sub>1c</sub>-streefwaarde niet bereiken: toevoeging van een sulfonylureumderivaat of pioglitazon?

*Vergelijking: metformine + pioglitazon versus metformine + sulfonylureumderivaat.*

#### *Uitkomstmaten*

- Sterfte (aan alle oorzaken) (cruciaal)
- Cardiovasculaire sterfte (cruciaal)
- Macrovasculaire morbiditeit (cruciaal)
- Microvasculaire morbiditeit (cruciaal)
- Verandering HbA<sub>1c</sub> (belangrijk)
- Gewichtsverandering (belangrijk)
- Kwaliteit van leven (cruciaal)
- Ziekenhuisopnames (belangrijk)
- Hypoglykemieën (belangrijk)
- Overige bijwerkingen (zie ook noot 83)

## Methoden

Er is een systematische literatuurzoekactie naar RCT's en SR's uitgevoerd in PubMed in juni 2016.

## Resultaten

### Resultaat zoekactie

De zoekactie leverde één relevant systematisch literatuuronderzoek op. Dit was een Evidence Report van de Agency for Healthcare Research and Quality en is gepubliceerd als een peer-reviewed artikel [Maruthur 2016], maar ook als een uitgebreid, vrij toegankelijk rapport op internet [Bolen 2016]. De selectiecriteria van dit literatuuronderzoek zijn vermeld in [tabel 6]. Een aanvullende search na de zoekdatum van dit literatuuronderzoek leverde geen nieuwe RCT's op.

### Beschrijving onderzoeken

De review includeerde 177 RCT's en 25 observationele onderzoeken. Hiervan waren 6 RCT's relevant voor de uitgangsvraag:

- Umpierrez 2006 (zie ook [tabel 74]): 'open-label'-RCT (n = 203) uitgevoerd in 51 centra in de Verenigde Staten. Patiënten hadden minimaal 6 maanden T2DM, een leeftijd tussen 18 en 79 jaar, een BMI > 24 kg/m<sup>2</sup>, een HbA<sub>1c</sub> tussen 7,5 en 10% en ze gebruikten gedurende ten minste twee maanden een vaste dosering metformine (1-2,5 mg/dag) of langwerkend metformine (0,5-2 g/dag). Zij werden gerandomiseerd naar pioglitazon (n = 109) of glimepiride (n = 107). De pioglitazondosering was 30 g/dag gedurende 12 weken en werd daarna verhoogd naar 45 g/dag indien nuchter bloedglucose gedurende drie dagen > 120 mg/dL of HbA<sub>1c</sub> ≥ 8%. De dosering van glimepiride was 2 mg/dag en werd gedurende de eerste 6 weken getitreerd tot maximaal 8 mg/dag of tot nuchter bloedglucose gedurende drie dagen < 120 mg/dL. De duur van de RCT was 28 weken (2 weken stabilisatie, 26 weken interventie) [Umpierrez 2006].
- Comaschi 2007 (zie ook [tabel 75]): 'open-label'-RCT (n = 250) uitgevoerd in 45 centra in Italië. Patiënten hadden T2DM, waren ≥ 35 jaar oud, hadden een HbA<sub>1c</sub> tussen 7,5 en 11% en gebruikten gedurende minimaal drie maanden een stabiele dosering metformine of SU monotherapie. Patiënten werden gerandomiseerd naar toevoeging van pioglitazon (n = 170, waarvan n = 103 metformine plus pioglitazon, en n = 67 SU plus pioglitazon; deze laatste groep is buiten beschouwing gelaten), of vervanging van de monotherapie door een vaste combinatie van metformine en glibenclamide (n = 80). De pioglitazondosering was 15 mg/dag en werd na 15 dagen getitreerd tot maximaal 30 mg/dag als nuchter plasmaglucose > 7,8 mmol/l of HbA<sub>1c</sub> > 7,5%. De combinatietabletten bevatten 400 mg metformine en 2,5 mg glibenclamide; er werd gestart met dagelijks 1 of 2 tabletten en dit mocht verhoogd worden tot maximaal 3 tabletten per dag. De duur van de RCT was 6 maanden [Comaschi 2007].
- Derosa 2009 (zie ook [tabel 76]): RCT (n = 271) uitgevoerd in twee universiteitsziekenhuizen in Italië. Patiënten hadden T2DM, waren 18 jaar of ouder, gebruikten geen medicatie, hadden een HbA<sub>1c</sub> > 6,5% en een BMI tussen 25 en 30 kg/m<sup>2</sup>. Patiënten werden gerandomiseerd over vier groepen: pioglitazon monotherapie (buiten beschouwing gelaten), metformine monotherapie (buiten beschouwing gelaten), pioglitazon plus metformine (n = 69) en glimepiride plus metformine (n = 66). Gedurende drie maanden werd de dosering verhoogd naar 45 mg pioglitazon plus 2550 mg metformine per dag, of naar 6 mg glimepiride en 850 mg metformine per dag, of de hoogst getolereerde dosering, onafhankelijk van de glycemische controle. De duur van de RCT was 15 maanden (3 maanden titratie en 12 maanden interventie) [Derosa 2009].
- Pfützner 2011 (zie ook [tabel 77]): RCT (n = 288), uitgevoerd in meerdere centra, verder niet toegelicht. Patiënten hadden T2DM, waren tussen 18 en 75 jaar oud, werden behandeld met metformine monotherapie, hadden een HbA<sub>1c</sub> ≥ 6,5% en dyslipidemie. Patiënten werden gerandomiseerd naar 30 mg pioglitazon plus 1700 mg metformine per dag (n = 146) of naar 2 mg glimepiride plus 1700 mg metformine per dag (n = 142). De duur van de RCT was 24 weken [Pfützner 2011].
- Maffioli 2013 (zie ook [tabel 78]): RCT (n = 170) uitgevoerd in een universiteitsziekenhuis in Italië. Patiënten hadden T2DM, waren minimaal 18 jaar oud, werden niet met glucoseverlagende medicatie behandeld, hadden een HbA<sub>1c</sub> > 8% en een BMI tussen 25 en 35 kg/m<sup>2</sup> en steatosis hepatis. De patiënten kregen drie maanden een behandeling met metformine, 2550 mg/dag. Daarna werden zij gerandomiseerd naar de toevoeging van pioglitazon 30 mg/dag (n = 86) of 10 mg glibenclamide (n = 84). Zes maanden na randomisatie kregen beide groepen daarnaast rosuvastatine. De duur van de RCT was 15 maanden (3 maanden metformine monotherapie, 12 maanden combinatietherapie) [Maffioli 2013].

- Xiao 2015 (zie ook [tabel 79]): ‘open-label’-RCT (n = 120) uitgevoerd in een ziekenhuis in China. Patiënten hadden maximaal 12 maanden T2DM, een HbA<sub>1c</sub> ≥ 7% en gebruikten minimaal 1,5 mg metformine per dag (monotherapie). Patiënten werden gerandomiseerd naar insuline (buiten beschouwing gelaten), pioglitazon (n = 34) of glipizide (n = 36). De dosering van pioglitazon was 15-45 mg/dag, de dosering van glipizide was 5-10 mg/dag. De duur van de RCT was 24 weken [Xiao 2015].

Zie noot 69 en 72 voor een uitgebreidere beschrijving van de review.

#### *Kwaliteit van bewijs*

In [tabel 80] is de kans op vertekening van de verschillende onderzoeken weergegeven. De kwaliteit van het bewijs was over het algemeen zeer laag. Er werd in de meeste gevallen afgewaardeerd vanwege het risico op vertekening en (ernstige) onnauwkeurigheid van de resultaten. Daarnaast werd er soms afgewaardeerd vanwege heterogeniteit. Bovendien waren drie van de zes onderzoeken door de industrie gefinancierd: twee door de producent van pioglitazon, één door de producent van glimepiride.

#### *Uitkomsten*

Voor een volledig overzicht van de resultaten zie de evidencetabellen [tabel 74 t/m 79].

- *Sterfte (aan alle oorzaken en cardiovasculair)*: deze uitkomstmaat werd niet gerapporteerd in de geïncludeerde RCT's.
- *Macrovasculaire morbiditeit*: twee RCT's vergeleken metformine plus pioglitazon met metformine plus een SU (eenmaal glimepiride, eenmaal glibenclamide) en rapporteerden over hart- en vaatziekten. Eén RCT (n = 288) rapporteerde drie gebeurtenissen in de glimepiridegroep (eenmaal ernstig coronairlijden, eenmaal carotisstenose, eenmaal hypertensieve crisis) en tweemaal hartfalen in de pioglitazongroep na een follow-up van 24 weken [Pfützner 2011]. De andere RCT (n = 250) rapporteerde één myocardinfarct in de pioglitazongroep, waarbij onduidelijk is of pioglitazon gecombineerd was met metformine of met een SU, en geen cardiovasculaire gebeurtenissen in de glibenclamidegroep na 24 weken [Comaschi 2007]. Hierbij moet opgemerkt worden dat deze uitkomsten alleen werden gerapporteerd als ze geclassificeerd werden als ernstige bijwerking of leidden tot uitval uit het onderzoek (kwaliteit van bewijs zeer laag door kans op vertekening en ernstige onnauwkeurigheid).
- *Microvasculaire morbiditeit*: in één RCT (n = 250) met 6 maanden follow-up ontwikkelde één persoon in de pioglitazongroep (waarbij pioglitazon overigens werd gecombineerd met metformine of een SU) neuropathie tegenover niemand in de metformine plus glibenclamidegroep [Comaschi 2007]. Over retinopathie en nefropathie werd in geen van de geïncludeerde onderzoeken gerapporteerd. Hierbij moet opgemerkt worden dat deze uitkomsten alleen werden gerapporteerd als ze geclassificeerd werden als ernstige bijwerking of leidden tot uitval uit het onderzoek (kwaliteit van bewijs zeer laag door kans op vertekening en ernstige onnauwkeurigheid).
- *Verandering HbA<sub>1c</sub>*: in drie onderzoeken was er geen significant verschil in HbA<sub>1c</sub> tussen de groepen [Maffioli 2013, Pfützner 2011, Umpierrez 2006], in twee onderzoeken was er een klein, maar niet tot nauwelijks klinisch relevant verschil in het voordeel van SU: glibenclamide (0,3%, p = 0,04) [Comaschi 2007] of glipizide (0,5%, p < 0,05) [Xiao 2015]. Het laatste onderzoek rapporteerde een niet-significant verschil van 0,9% in het voordeel van pioglitazon (kwaliteit van bewijs zeer laag door kans op vertekening, onnauwkeurigheid en heterogeniteit) [Derosa 2009].
- *Gewichtsverandering*: 4 RCT's rapporteerden lichaamsgewicht of BMI. Drie hiervan lieten geen verschil zien tussen pioglitazon en SU [Maffioli 2013, Pfützner 2011, Umpierrez 2006]. De vierde RCT liet in de pioglitazongroep een afname in BMI zien van 0,5 kg/m<sup>2</sup>, en in de glimepiridegroep een toename van 1,3 kg/m<sup>2</sup>, verschil 1,8 kg/m<sup>2</sup>, p < 0,05 [Derosa 2009].
- *Ziekenhuisopnames*: één RCT (n = 288) rapporteerde ziekenhuisopnames. In de pioglitazongroep werden 4 patiënten opgenomen, in de glimepiridegroep 5 (kwaliteit van bewijs zeer laag door kans op vertekening en ernstige onnauwkeurigheid) [Pfützner 2011].
- *Kwaliteit van leven*: deze uitkomstmaat werd niet onderzocht in de geïncludeerde RCT's.
- *Hypoglykemieën*: ernstige hypoglykemieën traden in geen enkel onderzoek op. Ook niet-ernstige hypoglykemieën traden in vijf onderzoeken slechts weinig op en de rapportage hiervan varieerde erg tussen de onderzoeken; het optreden hiervan varieerde in deze onderzoeken in de sulfonylureumderivaat-groepen van 0% tot 5% van de patiënten en in de pioglitazongroepen van 0% tot 3% [Comaschi 2007, Derosa 2009, Maffioli 2013, Pfützner 2011, Xiao 2015]. Eén onderzoek rapporteerde meer hypoglykemieën in de glimepiridegroep, namelijk 33%, dan in de

pioglitazongroep, namelijk 1% (kwaliteit van bewijs zeer laag door risico op vertekening, onnauwkeurigheid en heterogeniteit) [Umpierrez 2006].

- *Gastro-intestinale bijwerkingen*: drie RCT's rapporteerden het optreden van gastro-intestinale bijwerkingen. Deze waren op verschillende manieren gedefinieerd. In één RCT kwam diarree voor in 4,7% van de pioglitazon- en in 6% van de glibepiridegroep; dit verschil was niet klinisch relevant [Umpierrez 2006]. In een andere RCT viel er één persoon uit de glibenclamidegroep uit door een gastro-intestinale aandoening [Comaschi 2007]. In de derde RCT viel er in beide groepen één persoon uit door misselijkheid (kwaliteit van bewijs zeer laag door risico op vertekening en ernstige onnauwkeurigheid) [Maffioli 2013].
- *Hartfalen*: één RCT (n = 288) rapporteerde na een follow-upduur van 24 weken twee gevallen van hartfalen in de metformine plus pioglitazongroep en geen in de metformine plus glibepiridegroep (kwaliteit van bewijs zeer laag door risico op vertekening en ernstige onnauwkeurigheid) [Pfützner 2011].

## Conclusie

Op basis van directe vergelijkingen:

- Het is onzeker of er klinisch relevante verschillen zijn in macro- en microvasculaire morbiditeit, verandering HbA<sub>1c</sub>, gewicht, ziekenhuisopnames, hypoglykemieën, gastro-intestinale bijwerkingen en hartfalen tussen pioglitazon en een sulfonylureumderivaat, beide toegevoegd aan metformine bij patiënten die met alleen metformine de HbA<sub>1c</sub>-streefwaarde niet halen (kwaliteit van bewijs zeer laag).
- Het is niet onderzocht of er verschillen zijn tussen pioglitazon en sulfonylureumderivaten ten aanzien van de uitkomstmaten sterfte en kwaliteit van leven.

## 4.19 Noot 85: Pioglitazon: plaatsbepaling stap 3 van de behandeling

### Achtergrond

Als patiënten met metformine en een sulfonylureumderivaat niet de gewenste HbA<sub>1c</sub>-daling bereiken, kan een derde bloedglucoseverlagend middel worden toegevoegd. Momenteel wordt daarvoor de voorkeur gegeven aan eenmaal daags (middel)langwerkende insuline. Een andere mogelijkheid is echter een derde oraal middel, zoals een thiazolidinedion (TZD). In Nederland is alleen pioglitazon beschikbaar, nadat rosiglitazon in 2010 in Europa van de markt is gehaald in verband met een verhoogd risico op myocardinfarct.

Indien een patiënt start met eenmaal daags insuline, kan het sulfonylureumderivaat gecontinueerd blijven, maar ook gestaakt worden. Bij de vergelijking tussen insuline en pioglitazon zijn dan ook zowel de combinaties met alleen metformine, als met metformine plus een sulfonylureumderivaat relevant.

### Uitgangsvraag

Wat is de optimale behandeling van personen met diabetes mellitus type 2 die met metformine en een sulfonylureumderivaat de HbA<sub>1c</sub>-streefwaarde niet bereiken: toevoeging van eenmaal daags (middel) langwerkende insuline of pioglitazon?

*Vergelijking: metformine (+ sulfonylureumderivaat) + 1 dd insuline versus metformine (+ sulfonylureumderivaat) + pioglitazon.*

### Uitkomstmaten

- Sterfte (aan alle oorzaken) (cruciaal)
- Cardiovasculaire sterfte (cruciaal)
- Macrovasculaire morbiditeit (cruciaal)
- Microvasculaire morbiditeit (cruciaal)
- Verandering HbA<sub>1c</sub> (belangrijk)
- Gewichtsverandering (belangrijk)
- Kwaliteit van leven (cruciaal)
- Ziekenhuisopnames (belangrijk)
- Hypoglykemieën (belangrijk)
- Overige bijwerkingen (zie ook noot 83)



## Methoden

Er is een systematische literatuurzoekactie naar RCT's en SR's uitgevoerd in PubMed in juni 2016.

## Resultaten

### Resultaat zoekactie

De zoekactie leverde één relevant systematisch literatuuronderzoek op [Lozano-Ortega 2016]. De selectiecriteria van dit literatuuronderzoek zijn vermeld in [tabel 27]. Een aanvullende search na de zoekdatum van dit literatuuronderzoek leverde geen nieuwe RCT's op.

**Tabel 27 - Selectiecriteria gebruikt in de review van Lozano-Ortega (2016) [Lozano-Ortega 2016]**

Type onderzoeken	RCT's
Type patiënten	Patiënten met diabetes mellitus type 2 die onvoldoende onder controle was met combinatietherapie van metformine en SU-derivaat; follow-upduur $\geq$ 4 weken
Type interventies	Metformine plus SU-derivaat plus pioglitazon
Type vergelijkingen	- Toegevoegd aan metformine plus SU-derivaat: <ul style="list-style-type: none"><li>· Placebo</li><li>· SGLT-2-remmer</li><li>· DPP-4-remmer</li><li>· GLP-1-receptoragonist</li><li>· Insuline</li></ul> - Toegevoegd aan metformine: <ul style="list-style-type: none"><li>· Insuline</li></ul> - Insuline monotherapie
Type uitkomstmaten	- HbA <sub>1c</sub> - Gewicht - Systolische bloeddruk - Hypoglykemieën

### Beschrijving onderzoeken

Een systematische review met netwerkmeta-analyse naar de effectiviteit en veiligheid van diabetesmedicatie als tripletherapie (combinatie met metformine en een sulfonylureumderivaat) bij patiënten met diabetes mellitus type 2 diende als uitgangspunt voor de beantwoording van de uitgangsvraag [Lozano-Ortega 2016]. Omdat in de analyses van deze review alleen de vergelijking werd gemaakt tussen metformine, sulfonylureumderivaat en een derde middel enerzijds en metformine, sulfonylureumderivaat en placebo of SGLT-2 remmer anderzijds, konden de resultaten hiervan niet gebruikt worden. Wel zijn de individuele onderzoeken uit deze review meegenomen. De review includeerde drie RCT's waarin pioglitazon werd vergeleken met basaal insuline, beide toegevoegd aan de combinatie van metformine en een SU:

- Aljabri 2004 (zie ook [tabel 81]): 'open-label'-RCT (n = 58) uitgevoerd in één diabetescentrum in een ziekenhuis in Vancouver. Patiënten hadden T2DM en onvoldoende glykemische controle (HbA<sub>1c</sub> > 8%) bij gebruik van maximale doseringen van metformine en een SU. Patiënten werden gerandomiseerd naar toevoeging van NPH-insuline (1 dd bedtijd, getitreerd tot FPG < 108 mg/dL; n = 30) of pioglitazon (30 mg/dag, na 4 weken bij FPG > 108 mg/dL verhoogd tot 45 mg/dag; n = 28). De duur van het onderzoek was 16 weken [Aljabri 2004].
- Dorkhan 2009 (zie ook [tabel 82]): 'open-label'-RCT (n = 30) uitgevoerd in Zweden. Patiënten hadden T2DM en onvoldoende glykemische controle (HbA<sub>1c</sub> > 7%) bij gebruik van metformine en een SU of meglitinide in een dosering > 50% van de maximaal aanbevolen dosering. Patiënten werden gerandomiseerd naar toevoeging van insuline glargine (getitreerd tot FPG < 6 mmol/l; n = 15) of pioglitazon (na 16 weken bij HbA<sub>1c</sub> > 7%) verhoogd tot maximaal 45 mg/dag; n = 15). De duur van het onderzoek was 26 weken [Dorkhan 2009].
- Hartemann-Heurtier 2009 (zie ook [tabel 83]): RCT (n = 28) uitgevoerd in één ziekenhuis in Parijs. Patiënten met T2DM, een HbA<sub>1c</sub> tussen 7,5 en 9,5%, BMI  $\geq$  26 kg/m<sup>2</sup> en behandeld met de maximaal getolereerde dosering van SU plus metformine gedurende minimaal zes maanden werden gerandomiseerd naar toevoeging van NPH-insuline (1 dd bedtijd, getitreerd tot FPG < 6,1 mmol/l; n = 14) of pioglitazon (30 mg/dag, na 2 of 4 maanden verhoogd tot maximaal 45 mg/dag als HbA<sub>1c</sub> niet met minimaal 1% was verlaagd; n = 14). Patiënten en behandelaars waren niet geblindeerd, onderzoekers wel. De duur van het onderzoek was 24 weken [Hartemann-Heurtier 2009].

Er zijn geen onderzoeken gevonden waarin metformine in combinatie met pioglitazon (zonder sulfonylureumderivaat) werd vergeleken met metformine in combinatie met 1 dd insuline (zonder sulfonylureumderivaat).

#### *Kwaliteit van bewijs*

In [tabel 84] is de kans op vertekening van de verschillende onderzoeken weergegeven.

De kwaliteit van het bewijs was over het algemeen laag. Er werd afgewaardeerd vanwege het risico op vertekening en onnauwkeurigheid van de resultaten. Eén RCT werd geheel gefinancierd door de farmaceutische industrie, een tweede RCT gedeeltelijk, en de derde RCT werd gefinancierd door een publiek fonds, maar kreeg wel gratis medicatie van de farmaceutische industrie.

#### *Uitkomsten*

Voor een volledig overzicht van de resultaten zie de evidencetabellen [tabel 81 t/m 83].

- *Sterfte (aan alle oorzaken en cardiovasculair)*: deze uitkomstmaat trad niet op in de RCT's.
- *Macrovasculaire morbiditeit*: deze uitkomstmaat is niet onderzocht in de RCT's.
- *Microvasculaire morbiditeit*: er was in één RCT geen klinisch relevant verschil in de mate van daling van de microalbumine/creatinineratio.
- *Verandering HbA<sub>1c</sub>*: het HbA<sub>1c</sub> daalde tussen 0,4% en 0,9% meer in de insuline- dan in de pioglitazongroepen, maar in geen van de onderzoeken was dit verschil klinisch relevant (Aljabri: verschil 0,4%; 95%-BI -0,4 tot 1,2; Dorkhan: verschil 0,9%, p = 0,23; Hartemann-Heurtier: verschil 0,4%, NS) (kwaliteit van bewijs laag).
- *Gewichtsverandering*: in alle onderzoeken steeg het gewicht of de BMI iets meer in de pioglitazon- dan in de insulinegroepen, maar het verschil was niet klinisch relevant (Aljabri: verschil in gewichtsverandering 0,1 kg; 95%-BI -1,2 tot 1,4; Dorkhan: verschil in BMI-verandering 0,2 kg/m<sup>2</sup>, p = 0,37; Hartemann-Heurtier: verschil in gewichtsverandering 1,3 kg, NS) (kwaliteit van bewijs laag).
- *Kwaliteit van leven*: één onderzoek rapporteerde de score van de Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire aan het eind van het onderzoek (na 16 weken). Deze was vergelijkbaar in beide groepen (pioglitazon 34,9; NPH 34,3; p = 0,37) (kwaliteit van bewijs laag) [Aljabri 2004].
- *Ziekenhuisopnames*: deze uitkomstmaat is niet onderzocht in de RCT's.
- *Hypoglykemieën*: één RCT onderzocht het optreden van hypoglykemieën structureel. Lichte hypoglykemieën, gedefinieerd als een glucosewaarde van < 68 mg/dL, kwamen minder vaak voor bij patiënten in de pioglitazongroep (37%) dan bij patiënten in de NPH-groep (68%), RR = 0,54, 95%-BI 0,32 tot 0,92. Ernstige hypoglykemieën, gedefinieerd als lage glucosespiegels die leidden tot verlies van bewustzijn of waarbij hulp voor behandeling nodig was, kwamen niet voor gedurende het onderzoek [Aljabri 2004]. In een andere RCT viel één patiënt uit de NPH-groep uit op dag 1 vanwege een hypoglykemie. Verder traden er in dit onderzoek geen ernstige hypoglykemieën op. Wel werden er symptomatische hypoglykemieën gerapporteerd door 44% in de pioglitazon- en 77% in de insulinegroep, RR 0,56 (95%-BI 0,28 tot 1,090) (kwaliteit van bewijs laag) [Hartemann-Heurtier 2009].
- *Overige bijwerkingen*: de onderzoeken waren te klein om hier een uitspraak over te kunnen doen. Aljabri 2004 rapporteerde dat lokale reacties op de injectieplaats voorkwamen bij 5 patiënten die insuline gebruikten. Bijwerkingen die in de pioglitazongroep voorkwamen waren oedeem aan het been (n = 9), misselijkheid (n = 3) en een 1,4-maal verhoging van leverenzymen (n = 1). Alle bijwerkingen werden als licht beschouwd en geen enkele gaf aanleiding tot een verandering van de behandeling of uitval uit het onderzoek. Dorkhan 2009 rapporteerde dat één patiënt in de pioglitazongroep een belangrijke mitralisregurgitatie optrad, die reversibel was na staken van pioglitazon.

#### **Conclusie**

Op basis van directe vergelijkingen:

- Insuline zou kunnen leiden tot een iets grotere, maar niet klinisch relevante daling van het HbA<sub>1c</sub> en tot een iets kleinere, maar niet klinisch relevante toename van het gewicht in vergelijking tot pioglitazon. Daarnaast zouden er meer lichte hypoglykemieën kunnen optreden bij gebruik van insuline dan bij gebruik van pioglitazon (kwaliteit van bewijs laag).
- Er lijkt geen verschil te zijn in kwaliteit van leven tussen insuline en pioglitazon (kwaliteit van bewijs laag).
- Sterfte, macro- en microvasculaire morbiditeit, ziekenhuisopnames, ernstige hypoglykemieën en overige bijwerkingen traden niet op of werden niet onderzocht in de geïnccludeerde RCT's.

## 4.20 Noot 86: Acarbose: plaatsbepaling stap 2 van de behandeling

### Achtergrond

Als patiënten met metformine niet de gewenste HbA<sub>1c</sub>-daling bereiken, kan een tweede bloedglucoseverlagend middel worden toegevoegd. Momenteel wordt daarvoor de voorkeur gegeven aan een sulfonylureumderivaat, in het bijzonder gliclazide.

Acarbose (behorend tot de groep van de alfa-glucosidaseremmers) vertraagt de afbraak van di-, oligo- en polysacchariden tot monosacchariden in de dunne darm. Op deze manier vermindert de stijging van het bloedglucosegehalte na de maaltijd. De vraag is hoe acarbose zich verhoudt tot de sulfonylureumderivaten, beide in aanvulling op de behandeling met metformine.

### Uitgangsvraag

Wat is de optimale behandeling van personen met diabetes mellitus type 2 die met alleen metformine de HbA<sub>1c</sub>-streefwaarde niet bereiken: toevoeging van een sulfonylureumderivaat of acarbose?

*Vergelijking: metformine + acarbose versus metformine + sulfonylureumderivaat.*

### Uitkomstmaten

- Sterfte (aan alle oorzaken) (cruciaal)
- Cardiovasculaire sterfte (cruciaal)
- Acuut coronair syndroom (cruciaal)
- Beroerte (cruciaal)
- Microvasculaire morbiditeit (cruciaal)
- Verandering HbA<sub>1c</sub> (belangrijk)
- Gewichtsverandering (belangrijk)
- Kwaliteit van leven (cruciaal)
- Hypoglykemie (belangrijk)
- Ziekenhuisopnames (belangrijk)
- Overige bijwerkingen

### Methoden

Er is een systematische literatuurzoekactie naar RCT's en SR's uitgevoerd in december 2016.

### Resultaten

#### Resultaat zoekactie

Er werd één RCT gevonden waarin acarbose met een sulfonylureumderivaat werd vergeleken, beide in aanvulling op metformine [Wang 2011].

#### Beschrijving onderzoeken

In de 'open-label'-RCT van Wang (n = 55) werd de effectiviteit van acarbose 50 mg 2x/dag en glibenclamide 2,5 mg 2x/dag, beide in aanvulling op metformine monotherapie (1500 mg/dag) onderzocht bij Taiwanese patiënten met diabetes mellitus type 2 die met een of twee orale bloedglucoseverlagende middelen onvoldoende gereguleerd waren (HbA<sub>1c</sub> 7,0-11,0%). Primaire uitkomstmaten waren onder andere de amplitude van glycemische excursies (MAGE) en oxidatieve stress (Ox-LDL). Secundaire uitkomstmaten waren onder andere verandering van HbA<sub>1c</sub>, gewicht, CRP en bijwerkingen, waaronder hypoglykemie (symptomen of tekenen van hypoglykemie, met of zonder een capillair glucose < 3,8 mmol/l). De follow-upduur bedroeg 24 weken (zie ook de evidencetabel [tabel 89]).

#### Kwaliteit van bewijs

In [tabel 90] is de kans op vertekening van de verschillende onderzoeken weergegeven.

De kwaliteit van bewijs voor de uitkomsten is zeer laag. Er werd afgewaardeerd wegens grote kans op vertekening en onnauwkeurigheid van de resultaten.

#### Uitkomsten

Voor een volledig overzicht van de resultaten zie de evidencetabel [tabel 89]. De resultaten zijn alleen per groep gerapporteerd, de significantie van verschillen tussen de groepen is niet inzichtelijk.

#### Metformine + sulfonylureumderivaat vs. metformine + acarbose

- *Sterfte (aan alle oorzaken), cardiovasculaire sterfte, cardiovasculaire morbiditeit, microvasculaire morbiditeit, kwaliteit van leven, hypoglykemie, ziekenhuisopnames.*  
Deze uitkomstmaten werden niet onderzocht.

- *Verandering HbA<sub>1c</sub>*: in de glibenclamide groep nam het HbA<sub>1c</sub> af van 8,6% naar 7,4%; p < 0,001; in de acarbosegroep nam het HbA<sub>1c</sub> af van 8,2 naar 7,5%; p < 0,001.
- *Hypoglykemie*: in de glibenclamide groep had 23,1% van de patiënten een hypoglykemie en geen van de patiënten in de acarbosegroep.
- *Gewichtsverandering*: in de glibenclamidegroep nam het gewicht toe van 66 kg naar 66,8 kg; p = 0,10. In de acarbosegroep nam het gewicht af van 69,8 kg naar 68,3 kg; p < 0,002.
- *Buikklachten (opgeblazen gevoel)*: 3,4% van de patiënten in de glibenclamidegroep rapporteerde buikklachten en 13,8% in de acarbosegroep.
- *Artralgie* werd in respectievelijk 3,4% en 6,9% van de gevallen gerapporteerd.

### Conclusie

Het is onzeker hoe acarbose zich verhoudt tot sulfonylureumderivaten, beide in aanvulling op de behandeling met metformine (kwaliteit van bewijs zeer laag).

## 4.21 Noot 87: Repaglinide: plaatsbepaling stap 2 van de behandeling

### Achtergrond

Als patiënten met metformine niet de gewenste HbA<sub>1c</sub>-daling bereiken, kan een tweede bloedglucoseverlagend middel worden toegevoegd. Momenteel wordt daarvoor de voorkeur gegeven aan een sulfonylureumderivaat, in het bijzonder gliclazide.

Repaglinide (behorend tot de groep van de meglitiniden of kortwerkende insulinesecretagogen) stimuleert de afgifte van insuline door de bètacellen, doordat het de adenosine-tri-fosfaat (ATP)-afhankelijke kaliumkanalen in het β-celmembraan sluit. Repaglinide werkt snel en kort in vergelijking tot sulfonylureumderivaten. De vraag is hoe repaglinide zich verhoudt tot de sulfonylureumderivaten in aanvulling op de behandeling met metformine.

### Uitgangsvraag

Wat is de optimale behandeling van personen met diabetes mellitus type 2 die onvoldoende reageren op metformine: toevoeging van een sulfonylureumderivaat of repaglinide?

*Vergelijking: metformine + repaglinide versus metformine + sulfonylureumderivaat.*

### Uitkomstmaten

- Sterfte (aan alle oorzaken) (cruciaal)
- Cardiovasculaire sterfte (cruciaal)
- Acuut coronair syndroom (cruciaal)
- Beroerte (cruciaal)
- Microvasculaire morbiditeit (cruciaal)
- Verandering HbA<sub>1c</sub> (belangrijk)
- Gewichtsverandering (belangrijk)
- Kwaliteit van leven (cruciaal)
- Hypoglykemie (belangrijk)
- Ziekenhuisopnames (belangrijk)
- Overige bijwerkingen

### Methoden

Er is een systematische literatuurzoekactie naar RCT's en SR's uitgevoerd in PubMed in november 2016.

### Resultaten

Er werd geen onderzoek gevonden naar repaglinide versus een sulfonylureumderivaat, beide in aanvulling op metformine. De netwerkmeta-analyse van Palmer vermeldt in de combinatie met metformine uitsluitend onderzoek naar nateglinide in vergelijking tot een sulfonylureumderivaat. Er was geen RCT waarin repaglinide werd vergeleken met een sulfonylureumderivaat, beide in aanvulling op metformine. Nateglinide is in Nederland niet geregistreerd en blijft om die reden onbesproken [Palmer 2016].

### Conclusie

De effectiviteit en veiligheid van repaglinide in vergelijking tot sulfonylureumderivaten, beide in aanvulling op metformine, zijn niet onderzocht.

## 4.22 Noot 89: Veiligheid van insuline

### Achtergrond

#### *Uitgangsvraag*

Leidt het gebruik van insuline tot meer sterfte (totaal en cardiovasculair), cardiovasculaire aandoeningen en kanker dan placebo of andere bloedglucoseverlagende middelen?

#### *Uitkomstmaten*

- A. Sterfte (aan alle oorzaken) (cruciaal)
- B. Cardiovasculaire veiligheid (cruciaal)
  - 1. Cardiovasculaire sterfte
  - 2. Acuut coronair syndroom
  - 3. Beroerte
  - 4. Hartfalen
- C. Kanker (cruciaal)
  - 1. Kankerincidentie
  - 2. Sterfte aan kanker

### Methoden

Er is een systematische literatuurzoekactie naar SR's, RCT's en observationeel onderzoek uitgevoerd in PubMed in november 2017.

### Resultaten

De resultaten zijn hieronder per uitkomstmaat weergegeven. Voor de GRADE evidenceprofielen zie [tabel 53 t/m 55].

#### A. STERFTE (AAN ALLE OORZAKEN)

### Resultaten

#### *Resultaat zoekactie*

De zoekactie leverde één relevant systematisch literatuuronderzoek op [Erpeldinger 2016]. De selectiecriteria van dit literatuuronderzoek zijn vermeld in [tabel 28].

Daarnaast werden enkele relevante observationele onderzoeken gevonden over de uitkomstmaten sterfte (aan alle oorzaken) [Jil 2017, Nyström 2017, Anyanwagu 2016, Currie 2013], cardiovasculaire sterfte [Jil 2017], acuut coronair syndroom en beroerte [Anyanwagu 2016, Paul 2015, Vallarino 2013, Currie 2013] en hartfalen [Paul 2015]. Ook werd een relevant onderzoek gevonden met langetermijnuitskomsten van een RCT: ORIGINALE, met de uitkomstmaten sterfte (aan alle oorzaken), cardiovasculaire sterfte, acuut coronair syndroom, beroerte, opname voor hartfalen en kanker [Anonymus 2016].

#### **Tabel 28 - Selectiecriteria gebruikt in de review van Erpeldinger (2016) [Erpeldinger 2016]**

Type onderzoeken	RCT's
Type patiënten	Patiënten met diabetes mellitus type 2
Type interventies	Insuline
Type vergelijkingen	- Placebo, dieet, leefstijlmanagement - Andere bloedglucoseverlagende middelen
Type uitkomstmaten	- Sterfte aan alle oorzaken - Cardiovasculaire sterfte - Niet-fatale cardiovasculaire gebeurtenissen, zoals myocardinfarct, beroerte - Hypoglykemieën - Sterfte aan kanker - Macro- of microvasculaire complicaties, zoals blindheid en retinopathie

#### *Beschrijving onderzoeken*

De review van Erpeldinger et al. onderzocht de effectiviteit en veiligheid van insuline (alle soorten en regimes) bij patiënten met diabetes mellitus type 2. Er werden twintig RCT's met 18.599 patiënten met diabetes mellitus type 2 geïncludeerd. Zestien hiervan vergeleken insuline (alle soorten en regimes) met een ander bloedglucoseverlagend middel, één vergeleek insuline met leefstijlmanagement en drie vergeleken insuline met zowel een ander bloedglucoseverlagend middel als met placebo of dieet.

#### Beschrijving update literatuur:

- Nyström 2017: cohortonderzoek in Zweden onder 27.767 patiënten met diabetes mellitus type 2 en onvoldoende glucoseregulatie met alleen metformine, die overgingen op insuline (alle soorten en regimes) of een DPP-4-remmer, al dan niet met voortzetting van metformine. Na matching voor propensiviteitscore bestonden beide groepen uit 9278 patiënten. De mediane follow-up-tijd was bijna vier jaar.
- Jil 2017: retrospectief cohortonderzoek in het Verenigd Koninkrijk onder 5238 patiënten met diabetes mellitus type 2 en onvoldoende glucoseregulatie met metformine en een SU, bij wie óf insuline (n = 1584), óf een DPP-4-remmer (n = 3654) werd toegevoegd. De maximale follow-up-tijd was 5 jaar.
- Anyanwagu 2016: retrospectief cohortonderzoek in het Verenigd Koninkrijk onder 2003 patiënten met diabetes mellitus type 2 en onvoldoende glucoseregulatie met metformine en een SU, bij wie óf insuline (n = 1584), óf een GLP-1-receptoragonist (n = 419) werd toegevoegd. De maximale follow-up-duur was 5 jaar.
- Paul 2015: retrospectief cohortonderzoek in de Verenigde Staten onder patiënten met diabetes mellitus type 2 die een eerste voorschrift van exenatide 2 dd of insuline kregen. Er werden drie groepen onderscheiden: een groep die exenatide en orale bloedglucoseverlagende middelen kreeg (n = 2804), een groep die insuline en orale bloedglucoseverlagende middelen kreeg (n = 28.551) en een groep die gedurende de follow-up switchte tussen exenatide en insuline of een combinatie van exenatide en insuline kreeg, gecombineerd met orale bloedglucoseverlagende middelen (n = 7870). De mediane follow-up-tijd was 3,5 jaar.
- Currie 2013: retrospectief cohortonderzoek in het Verenigd Koninkrijk onder 84.622 eerstelijns patiënten met diabetes mellitus type 2 die een van vijf bloedglucoseverlagende medicatieregimes kregen: metformine monotherapie, SU monotherapie, insuline monotherapie, metformine plus SU of insuline plus metformine. De gemiddelde follow-up-duur was ongeveer drie jaar.
- Vallarino 2013: retrospectief cohortonderzoek in de Verenigde Staten onder 56.536 patiënten met diabetes mellitus type 2 en leeftijd 45 jaar of ouder, die nieuwe gebruikers waren van pioglitazon (n = 38.588) of insuline (n = 17.948). De gemiddelde follow-up-duur was 2,2 jaar voor patiënten die pioglitazon gebruikten en 1,9 jaar voor patiënten die insuline gebruikten.
- ORIGINALE 2016: De ORIGIN trial was een RCT met een 2x2 factorial design waarin 12.537 deelnemers met cardiovasculaire risicofactoren en prediabetes of diabetes mellitus type 2 werden gerandomiseerd naar insuline glargine of standaardzorg en naar n-3 vetzuren of placebo. De mediane follow-up-duur was 6,2 jaar [Gerstein 2012]. Het ORIGIN and Legacy Effect (ORIGINALE) onderzoek vervolgde overlevende deelnemers nog mediaan 2,7 jaar. Er waren gegevens beschikbaar van 2351 patiënten die gerandomiseerd waren naar insuline glargine en 2367 patiënten die gerandomiseerd waren naar standaardzorg.

#### Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van het bewijs was laag tot zeer laag. Er werd afgewaardeerd vanwege kans op vertekening en heterogeniteit, en bij de vergelijking tussen insuline en andere bloedglucoseverlagende middelen ook voor indirect bewijs.

#### Uitkomsten

- Insuline versus placebo en/of alleen dieet: de review poolde de gegevens van twee RCT's (n = 2426) met tien jaar follow-up. Er was geen klinisch relevant verschil tussen de twee groepen (RR 0,92; 95%-BI 0,80 tot 1,07; kwaliteit van bewijs laag).
- Insuline versus andere bloedglucoseverlagende middelen: de review poolde de resultaten van 7 RCT's (n = 17.912) met een follow-up-duur tussen 24 weken en tien jaar. Er was geen klinisch relevant verschil tussen de twee groepen (RR 1,01; 95%-BI 0,94 tot 1,09; kwaliteit van bewijs zeer laag).

De hazardratio's uit de update van de literatuur waren als volgt:

- Jil 2017: insuline vergeleken met DPP-4-remmer: HR 3,7 (95%-BI 2,7 tot 5,2).
- Nyström 2017: insuline vergeleken met DPP-4-remmer: HR 1,69 (95%-BI 1,45 tot 1,96).
- Anyanwagu 2016: insuline vergeleken met GLP-1-receptoragonist: HR 4,8 (95%-BI 2,0 tot 12,5).
- Currie 2013: insuline vergeleken met metformine: HR 2,20 (95%-BI 1,98 tot 2,43); insuline plus metformine vergeleken met metformine monotherapie: HR 1,34 (95%-BI 1,15 tot 1,56).
- ORIGINALE: insuline vergeleken met standaardzorg: HR 0,98 (95%-BI 0,90 tot 1,06).

## **Conclusie**

Het is onzeker of insuline leidt tot een toename in sterfte aan alle oorzaken vergeleken met placebo, dieet of andere bloedglucoseverlagende middelen (kwaliteit van bewijs zeer laag).

## **B. CARDIOVASCULAIRE VEILIGHEID**

### **1. Cardiovasculaire sterfte**

#### **Resultaten**

*Resultaat zoekactie*

Zie onder A.

*Beschrijving onderzoeken*

Zie onder A.

*Kwaliteit van bewijs*

De kwaliteit van het bewijs was laag. Er werd afgewaardeerd vanwege kans op vertekening en onnauwkeurigheid of indirect bewijs.

*Uitkomsten*

- Insuline versus placebo en/of alleen dieet: de review poolde de gegevens van twee RCT's (n = 2426) met tien jaar follow-up. Er was geen klinisch relevant verschil tussen de twee groepen (RR 0,95; 95%-BI 0,77 tot 1,18; kwaliteit van bewijs laag).
- Insuline versus andere bloedglucoseverlagende middelen: De review poolde de resultaten van 4 RCT's (n = 15.918) met een follow-upduur tussen 24 weken en tien jaar. Er was geen klinisch relevant verschil tussen de twee groepen (RR 1,00; 95%-BI 0,91 tot 1,09; kwaliteit van bewijs laag).

De hazardratio's uit de update van de literatuur waren als volgt:

- Jil 2017: insuline vergeleken met DPP-4-remmer: HR 2,6 (95%-BI 0,8 tot 8,9).
- ORIGINALE: insuline vergeleken met standaardzorg: HR 1,00; 95%-BI 0,90 tot 1,11).

#### **Conclusie**

Insuline lijkt niet te leiden tot een toename in sterfte aan cardiovasculaire oorzaken vergeleken met placebo, dieet of andere bloedglucoseverlagende middelen (kwaliteit van bewijs laag).

### **2. Acut coronair syndroom**

#### **Resultaten**

*Resultaat zoekactie*

Zie onder A.

*Beschrijving onderzoeken*

Zie onder A.

*Kwaliteit van bewijs*

De kwaliteit van het bewijs was zeer laag. Er werd afgewaardeerd vanwege kans op vertekening, heterogeniteit en indirect bewijs of onnauwkeurigheid.

*Uitkomsten*

- Insuline versus placebo en/of alleen dieet: de review poolde de gegevens van twee RCT's (n = 2426) met tien jaar follow-up. Het was onduidelijk of er een klinisch relevant verschil tussen de twee groepen was (RR 1,07; 95%-BI 0,90 tot 1,28; kwaliteit van bewijs zeer laag).
- Insuline versus andere bloedglucoseverlagende middelen: de review poolde de resultaten van 4 RCT's (n = 15.417) met een follow-upduur tussen 24 weken en tien jaar. Er was geen klinisch relevant verschil tussen de twee groepen (RR 1,04; 95%-BI 0,92 tot 1,17; kwaliteit van bewijs zeer laag).

De hazardratio's uit de update van de literatuur waren als volgt:

- Anyanwagu 2016: insuline vergeleken met GLP-1-receptoragonist: HR 2,2 (95%-BI 0,6 tot 8,3).
- Paul 2015: insuline vergeleken met GLP-1-receptoragonist: HR 1,9 (95%-BI 0,8 tot 4,3).

- Vallarino 2013: myocardinfarct met hospitalisatie, insuline vergeleken met pioglitazon: HR 2 (95%-BI 1,75 tot 2,4).
- Currie 2013: insuline vergeleken met metformine: HR 1,95 (95%-BI 1,48 tot 2,58); insuline plus metformine vergeleken met metformine monotherapie: HR 1,44 (95%-BI 1,03 tot 2,01).
- ORIGINALE: insuline vergeleken met standaardzorg: HR 1,02 (95%-BI 0,88 tot 1,18).

### **Conclusie**

Het is onzeker of insuline tot meer myocardinfarcten leidt dan placebo, dieet of andere bloedglucoseverlagende middelen (kwaliteit van bewijs zeer laag).

## **3. Beroerte**

### **Resultaten**

*Resultaat zoekactie*

Zie onder A.

*Beschrijving onderzoeken*

Zie onder A.

*Kwaliteit van bewijs*

De kwaliteit van het bewijs was zeer laag. Er werd afgewaardeerd vanwege kans op vertekening, heterogeniteit en indirect bewijs of onnauwkeurigheid.

*Uitkomsten*

- Insuline versus placebo en/of alleen dieet: de review rapporteerde de resultaten van één RCT (n = 1807) met tien jaar follow-up. Het was onzeker of er een klinisch relevant verschil tussen de twee groepen was (RR 0,88; 95%-BI 0,59 tot 1,32; kwaliteit van bewijs zeer laag).
- Insuline versus andere bloedglucoseverlagende middelen: de review poolde de resultaten van 2 RCT's (n = 14.682) met een follow-upduur tussen 24 weken en tien jaar. Er was geen klinisch relevant verschil tussen de twee groepen (RR 0,99; 95%-BI 0,86 tot 1,13; kwaliteit van bewijs zeer laag).

De hazardratio's uit de update van de literatuur waren als volgt:

- Anyanwagu 2016: insuline vergeleken met GLP-1-receptoragonist: HR 2,6 (95%-BI 0,7 tot 10).
- Paul 2015: insuline vergeleken met GLP-1-receptoragonist: HR 2 (95%-BI 1,2 tot 3,6).
- Vallarino 2013: beroerte met hospitalisatie, insuline vergeleken met pioglitazon: HR 2,7 (95%-BI 2,2 tot 3,2).
- Currie 2013: insuline vergeleken met metformine: HR 1,43 (95%-BI 1,16 tot 1,77); insuline plus metformine vergeleken met metformine monotherapie: geen significant verschil, HR niet gerapporteerd.
- ORIGINALE: insuline vergeleken met standaardzorg: HR 1,05 (95%-BI 0,90 tot 1,21).

### **Conclusie**

Het is onzeker of insuline leidt tot het optreden van meer beroertes in vergelijking tot placebo, dieet of andere bloedglucoseverlagende middelen (kwaliteit van bewijs zeer laag).

## **4. Hartfalen**

### **Resultaten**

*Resultaat zoekactie*

Zie onder A.

*Beschrijving onderzoeken*

Zie onder A.

*Kwaliteit van bewijs*

De kwaliteit van het bewijs was zeer laag. In de review werd hartfalen niet gerapporteerd. De resultaten uit de update van de literatuur waren tegenstrijdig. Er werd afgewaardeerd vanwege heterogeniteit en onnauwkeurigheid.



### *Uitkomsten*

Hartfalen werd niet gerapporteerd in de review, dus hierover kan geen uitspraak worden gedaan.

De hazardratio's uit de update van de literatuur waren als volgt:

- Paul 2015: insuline vergeleken met GLP-1-receptoragonist: HR 2,9 (95%-BI 2,0 tot 3,1).
- ORIGINALE: opname voor hartfalen, insuline vergeleken met standaardzorg: HR 0,90 (95%-BI 0,78 tot 1,05).

### **Conclusie**

Het is onzeker of insuline leidt tot het optreden van meer hartfalen in vergelijking tot placebo, dieet of andere bloedglucoseverlagende middelen (kwaliteit van bewijs zeer laag).

## **C. KANKER**

### **1. Incidentie van kanker**

#### **Resultaten**

##### *Resultaat zoekactie*

De zoekactie leverde één relevant systematisch literatuuronderzoek op [Wu 2015]. De selectiecriteria van dit literatuuronderzoek zijn vermeld in [tabel 29].

Daarnaast werden enkele relevante observationele onderzoeken gevonden over de uitkomstmaten incidentie van kanker [Nyström 2017, Chen 2015, Kowall 2015] en sterfte aan kanker [Nyström 2017, Tseng 2016b]. Ook werd een relevant onderzoek gevonden met langetermijnuitskomsten van een RCT: ORIGINALE [Anonymus 2016].

**Tabel 29 - Selectiecriteria gebruikt in de review van Wu (2015) [Wu 2015]**

Type onderzoeken	RCT's, cohortonderzoeken, patiënt-controleonderzoeken
Type patiënten	Patiënten met diabetes mellitus
Type interventies	Bloedglucoseverlagende middelen
Type vergelijkingen	Gebruik van een specifiek soort bloedglucoseverlagend middel werd vergeleken met geen gebruik van dat middel. Voor de noot is alleen de vergelijking tussen insuline en geen insuline meegenomen.
Type uitkomstmaten	- Incidentie van kanker - Sterfte aan kanker

##### *Beschrijving onderzoeken*

De review van Wu et al. onderzocht de associatie tussen bloedglucoseverlagende medicatie en risico op kanker en sterfte aan kanker. De review includeerde 265 onderzoeken, waarvan er 76 (n = 6,8 miljoen) de associatie tussen insuline (alle soorten en regimes) en kanker bestudeerden. Gegevens uit 12 RCT's (n = 3934), 31 cohortonderzoeken (n = 6,6 miljoen) en 33 patiënt-controleonderzoeken (n = 246.000) konden gebruikt worden voor de meta-analyse.

##### Beschrijving update literatuur:

- Nyström 2017: zie onder A.
- Tseng 2016: cohortonderzoek in Taiwan onder 92.546 diabetespatiënten, waarvan 89.506 met diabetes mellitus type 2. Van deze patiënten gebruikten er 9319 insuline. De maximale follow-upduur was 17 jaar.
- Chen 2015: cohortonderzoek in Taiwan onder 7325 patiënten met nieuw gediagnosticeerde diabetes mellitus type 2, die één bloedglucoseverlagend middel gebruikten. 806 patiënten gebruikten insuline. De groep die metformine gebruikte (n = 2223) diende als controlegroep. De mediane follow-upduur was 2,5 jaar.
- Kowall 2015: cohortonderzoek in Duitsland onder 22.556 nieuw gediagnosticeerde patiënten met diabetes mellitus type 2 die bloedglucoseverlagende medicatie kregen. De patiënten werden in groepen verdeeld volgens het eerste bloedglucoseverlagende middel dat ze (als monotherapie) voorgeschreven kregen, waarbij metformine (n = 15.786) als controlegroep diende. 1192 patiënten gebruikten insuline als eerste middel. De mediane follow-upduur was 4,8 jaar.
- ORIGINALE 2016: zie onder A.

### *Kwaliteit van bewijs*

RCT's: de kwaliteit van het bewijs was laag. Het risico op vertekening was voor de gepubliceerde onderzoeken over het algemeen hoog. Daarnaast was er sprake van indirect bewijs.

Cohortonderzoeken: de kwaliteit van het bewijs was zeer laag. Er werd afgewaardeerd vanwege inconsistentie.

Patiënt-controleonderzoeken: de kwaliteit van het bewijs was zeer laag. Er werd afgewaardeerd vanwege het hoge risico op vertekening, inconsistentie en onnauwkeurigheid.

### *Uitkomsten*

De gepoolde resultaten van twaalf RCT's (n = 3934) met een follow-upduur van 16 tot 84 weken lieten geen klinisch relevant verschil zien in kankerincidentie tussen de insuline- en de controlegroepen (RR 1,00; 95%-BI 0,88 tot 1,13; kwaliteit van bewijs laag). De gepoolde resultaten van 22 cohortonderzoeken (n = 4,2 miljoen) met een follow-upduur van 1,5 tot 34 jaar kwamen hiermee overeen (RR 1,11; 95%-BI 1,04 tot 1,20; kwaliteit van bewijs zeer laag). De gepoolde resultaten van 33 patiënt-controleonderzoeken (n = 246.308) lieten een verhoogd risico op kanker zien (OR 1,40; 95%-BI 1,12 tot 1,75), maar omdat de kwaliteit van dit bewijs zeer laag was, is hier veel onzekerheid over.

De hazardratio's uit de update van de literatuur waren als volgt:

- Nyström 2017: insuline vergeleken met DPP-4-remmer: HR 1,34 (95%-BI 1,16 tot 1,54).
- Chen 2015: insuline monotherapie vergeleken met metformine monotherapie: HR 1,05 (95%-BI 0,74 tot 1,48).
- Kowall 2015: insuline monotherapie vergeleken met metformine monotherapie: HR 1,14 (95%-BI 0,85 tot 1,55).
- ORIGINALE: insuline vergeleken met standaardzorg: HR 0,99 (95%-BI 0,88 tot 1,12).

### **Conclusie**

Het is onzeker of insuline de kans op kanker verhoogt (kwaliteit van bewijs zeer laag).

## **2. Sterfte aan kanker**

### **Resultaten**

#### *Resultaat zoekactie*

Zie onder B.1.

#### *Beschrijving onderzoeken*

Zie onder B.1.

### *Kwaliteit van bewijs*

De kwaliteit van het bewijs was zeer laag. Er werd afgewaardeerd vanwege inconsistentie, onnauwkeurigheid en omdat er waarschijnlijk sprake was van publicatiebias.

### *Uitkomsten*

De gepoolde resultaten van elf cohortonderzoeken (n = 2,4 miljoen) met een follow-upduur van 3 tot 12 jaar lieten een verhoogd risico op sterfte aan kanker zien (RR 1,19; 95%-BI 0,80 tot 1,77), maar omdat de kwaliteit van dit bewijs zeer laag was, is hier veel onzekerheid over.

De hazardratio's uit de update van de literatuur waren als volgt:

- Nyström 2017: insuline vergeleken met DPP-4-remmer: HR 2,5 (95%-BI 1,78 tot 3,51).
- Tseng 2016: insuline vergeleken met geen insuline: HR 1,16 (95%-BI 1,05 tot 1,28).
- ORIGINALE: insuline vergeleken met standaardzorg: HR 0,95 (95%-BI 0,79 tot 1,14).

### **Conclusie**

Het is onzeker of insuline tot meer sterfte aan kanker leidt dan controle (kwaliteit van bewijs zeer laag).

### **Overkoepelende conclusie veiligheid van insuline**

Het is onzeker of insuline leidt tot een toename in sterfte, cardiovasculaire aandoeningen en kanker in vergelijking tot placebo of andere bloedglucoseverlagende middelen.

#### 4.23 Noot 91: Continueren sulfonylureumderivaat bij start met eenmaal daags (middel)langwerkende insuline

##### Achtergrond

Wanneer de streefwaarden van de glycemische regulatie niet worden behaald bij maximale orale behandeling wordt gestart met een eenmaal daags insulinerégime. Bij de overgrote meerderheid van de patiënten met diabetes mellitus type 2 betreft dit de combinatie van metformine en een sulfonylureumderivaat. Het is onduidelijk of beide orale middelen moeten worden gecontinueerd bij het starten met eenmaal daags insuline, of dat het sulfonylureumderivaat beter kan worden gestaakt.

##### Uitgangsvraag

Moet een sulfonylureumderivaat worden gecontinueerd bij patiënten met diabetes mellitus type 2 die worden behandeld met metformine en een sulfonylureumderivaat, en waarbij er gestart wordt met eenmaal daags insuline?

##### Uitkomstmaten

- Sterfte (aan alle oorzaken) (cruciaal)
- Cardiovasculaire sterfte (cruciaal)
- Macrovasculaire morbiditeit (cruciaal)
- Microvasculaire morbiditeit (cruciaal)
- Ziekenhuisopnames (belangrijk)
- Verandering HbA<sub>1c</sub> (belangrijk)
- Gewichtsverandering (belangrijk)
- Kwaliteit van leven (cruciaal)
- Symptomatische hypoglykemieën (klachten in combinatie met een glucose < 4 mmol/l) (belangrijk)
- Nachtelijke hypoglykemieën (symptomatische hypoglykemie gedurende de nacht) (belangrijk)
- Ernstige hypoglykemieën (waarbij hulp van derden nodig is, of waarbij er sprake is van bewustzijnsverlies (cruciaal)
- Overige bijwerkingen op korte termijn
- Overige bijwerkingen op langere termijn

##### Methoden

Er is een systematische literatuurzoekactie naar RCT's en SR's uitgevoerd in PubMed in november 2016.

##### Resultaten

###### Resultaat zoekactie

De zoekactie leverde twee relevante RCT's op [Van Avendonk 2012, Park 2014]. Er werden alleen onderzoeken gevonden waarin werd gestart met insuline glargine.

###### Beschrijving onderzoeken

Beide onderzoeken waren open-label gerandomiseerde onderzoeken. In het onderzoek van Van Avendonk, met een onderzoeksduur van 52 weken, werden in totaal 39 patiënten uit zowel de eerste als tweedelijns Nederlandse gezondheidszorg geïncludeerd [Van Avendonk 2012]. Alleen patiënten met een HbA<sub>1c</sub> van 7,5% of hoger die gedurende minimaal drie maanden de combinatie van metformine en een sulfonylureumderivaat (minimaal meer dan de helft van de aanbevolen maximumdoseringen) gebruikten, werden geïncludeerd. Alle patiënten startten met insuline glargine en er werd gerandomiseerd tussen het staken (n = 21) en het continueren (n = 18) van het sulfonylureumderivaat (gliclazide (n = 6), tolbutamide (n = 4), glimepiride (n = 6) of glibenclamide (n = 2)). Een hypoglykemie werd geclassificeerd als ernstig wanneer er assistentie nodig was van een derde partij, en als mild wanneer zij symptomatisch verliep. Er wordt niet aangegeven of een glucosemeting ook obliagaat was, en/of welke grens dan werd aangehouden. In een Koreaans onderzoek van Park uit 2004, met een onderzoeksduur van 28 weken, werden 99 patiënten geïncludeerd met een HbA<sub>1c</sub> tussen 7 en 11%, die gedurende drie maanden een stabiele dosering van zowel een SU (meer dan 4 mg glimepiride of equivalente dosering van een ander SU) als metformine (minimaal 1000 mg per dag) gebruikten [Park 2014]. Alle patiënten startten met insuline glargine en er werd gerandomiseerd tussen het continueren van alleen metformine (n = 33), het continueren van alleen glimepiride (n = 34) of het continueren van beide middelen (n = 32). Een symptomatische hypoglykemie was gedefinieerd als klachten in combinatie met een glucosemeting ≤ 3,3 mmol/l. Een ernstige hypoglykemie was gedefinieerd als klachten in combinatie met een glucosemeting ≤

2,0 mmol/l of met snel herstel na orale koolhydraten, glucose intraveneus of glucagon, waarbij de hulp van een derde noodzakelijk was.

#### *Kwaliteit van bewijs*

De kwaliteit van het bewijs was laag tot zeer laag. Er werd afgewaardeerd vanwege:

- risico op vertekening: bij beide onderzoeken waren zowel patiënt, als behandelaars, als effectbeoordelaars niet geblindeerd.
- indirect bewijs: de setting van het onderzoek van Park is niet specifiek benoemd, maar het is aannemelijk dat het geen eerstelijns populatie betreft [Park 2014]. Het onderzoek van Van Avendonk betreft wel een Nederlandse setting, maar zowel patiënten uit de eerste- als tweedelijns gezondheidszorg werden geïncludeerd. Daarnaast werd een deel van de patiënten behandeld met het tegenwoordig weinig voorgeschreven middel glibenclamide [Van Avendonk 2012]. De gehanteerde streefwaarden voor het nuchtere glucose zijn in beide onderzoeken strenger dan in Nederland gangbaar is (< 7,2 mmol/l in het onderzoek van Park, < 6,7 mmol/l in het onderzoek van Van Avendonk). Het primaire eindpunt in het onderzoek van Van Avendonk betreft de C-peptide-glucoseratio (als maat voor de resterende bètacelfunctie) [Van Avendonk 2012].
- onnauwkeurigheid: in beide onderzoeken wordt geen informatie gegeven over de spreiding van het verschil tussen de groepen wat betreft het gewicht [Van Avendonk 2012, Park 2014] en in het onderzoek van Van Avendonk ook niet wat betreft het HbA<sub>1c</sub> [Van Avendonk 2012].
- overige overwegingen: beide onderzoeken zijn gesponsord door de farmaceutische industrie. In het onderzoek van Van Avendonk wordt genoemd dat het een subsidie zonder beperkingen betreft. Bij het onderzoek van Park wordt specifiek genoemd dat de sponsor geen invloed had op de onderzoeksopzet, de dataverzameling, de analyse, het besluit om te publiceren en het schrijven van het manuscript.

#### *Uitkomsten*

Voor een volledig overzicht van de resultaten zie de evidencetabel [tabel 69].

- *Sterfte (aan alle oorzaken en cardiovasculair)*: geen van de onderzoeken rapporteerde over deze uitkomstmaat.
- *Macrovasculaire morbiditeit*: geen van de onderzoeken rapporteerde over deze uitkomstmaat.
- *Microvasculaire morbiditeit*: geen van de onderzoeken rapporteerde over deze uitkomstmaat.
- *Ziekenhuisopnames*: geen van de onderzoeken rapporteerde over deze uitkomstmaat.
- *Verandering HbA<sub>1c</sub>*: in het onderzoek van Park daalde het HbA<sub>1c</sub> 0,49% (95%-BI 0,16 tot 0,82) meer in de groep waarin het sulfonylureumderivaat werd gecontinueerd dan in de groep waarin het sulfonylureumderivaat werd gestaakt. In het onderzoek van Van Avendonk werd geen verschil gevonden tussen de beide groepen (kwaliteit van bewijs laag).
- *Gewichtsverandering*: in geen van de onderzoeken wordt een verschil tussen de beide groepen waargenomen (kwaliteit van bewijs laag).
- *Kwaliteit van leven en patiënttevredenheid*: alleen in het onderzoek van Van Avendonk werd gekeken naar kwaliteit van leven; verschillen tussen de beide groepen werd niet gevonden (kwaliteit van bewijs zeer laag). Barrières voor activiteiten trad minder op in de groep met sulfonylureumderivaat ten opzichte van de groep zonder sulfonylureumderivaat (significant verschil; spreiding van het verschil is niet gerapporteerd).
- *Symptomatische hypoglykemieën*: hoewel in het onderzoek van Van Avendonk wel wordt beschreven dat er driemaal zoveel hypoglykemieën optraden in de groep waarin het sulfonylureumderivaat werd gecontinueerd (121 versus 35 hypoglykemieën, p-waarde 0,043), is het niet duidelijk hoeveel van deze hypoglykemieën ook symptomatisch waren. In het onderzoek van Park werd geen verschil tussen beide groepen gezien (12 vs. 15 hypoglykemieën (SU gestaakt vs. gecontinueerd)) (kwaliteit van bewijs zeer laag).
- *Nachtelijke hypoglykemieën*: in beide onderzoeken werd geen verschil gezien wat betreft nachtelijke hypoglykemieën. In het onderzoek van Van Avendonk traden drie nachtelijke hypoglykemieën op in beide groepen; in het onderzoek van Park waren dit respectievelijk acht en elf hypoglykemieën (SU gestaakt vs. gecontinueerd) (kwaliteit van bewijs zeer laag).
- *Ernstige hypoglykemieën*: in het onderzoek van Park hebben zich geen ernstige hypoglykemieën voorgedaan. In het onderzoek van Van Avendonk werd geen verschil tussen de beide groepen gevonden (14 vs. 16 ernstige hypoglykemieën) (kwaliteit van bewijs zeer laag).
- *Overige bijwerkingen korte termijn*: in het onderzoek van Van Avendonk wordt niet gesproken over bijwerkingen op de korte termijn. In het onderzoek van Park worden geen verschillen tussen de groepen gezien.

- *Overige bijwerkingen lange termijn:* geen van de onderzoeken rapporteerde langetermijnresultaten.

### Conclusie

- De effectiviteit van het staken van het sulfonylureumderivaat, wanneer er wordt gestart met eenmaal daags insuline, op de uitkomstmaten sterfte, macro- en microvasculaire morbiditeit en ziekenhuisopnames is niet onderzocht.
- Er lijken geen verschillen te zijn tussen het staken dan wel continueren van het sulfonylureumderivaat bij start van eenmaal daags insuline op het gebied van HbA<sub>1c</sub> en gewicht (kwaliteit van bewijs laag).
- Het is onzeker of er verschillen bestaan tussen het staken dan wel continueren van het sulfonylureumderivaat bij start van eenmaal daags insuline ten aanzien van het optreden van hypoglykemieën en ten aanzien van kwaliteit van leven (kwaliteit van bewijs zeer laag).

## 4.24 Noot 92: NPH-insuline versus langwerkende insulineanalogen

### Achtergrond

Wanneer behandeling van de glykemische regulatie met orale bloedglucoseverlagende middelen tekortschiet is de vervolgstap de toevoeging van insuline aan de orale middelen. In de voorgaande NHG-Standaarden wordt aanbevolen om te starten met NPH-insuline (insuline isofaan), dat middellangwerkend is, en om dit slechts bij frequente ernstige nachtelijke hypoglykemieën om te zetten in een langwerkend insulineanaloog (insuline glargine, insuline detemir). In de dagelijkse praktijk wordt echter meestal met een insulineanaloog begonnen in plaats van met NPH-insuline, vanuit de overtuiging dat langwerkende insulineanalogen effectiever (stabielere spiegels) en veiliger (minder nachtelijke hypoglykemieën) zijn.

### Uitgangsvraag

Hebben langwerkende insulineanalogen (insuline detemir, insuline glargine, insuline degludec) de voorkeur boven NPH-insuline (isofaan insuline) bij diabetes mellitus type 2?

### Uitkomstmaten

- Sterfte (aan alle oorzaken) (cruciaal)
- Cardiovasculaire sterfte (cruciaal)
- Macrovasculaire morbiditeit (cruciaal)
- Microvasculaire morbiditeit (cruciaal)
- Ziekenhuisopnames (belangrijk)
- Verandering HbA<sub>1c</sub> (belangrijk)
- Gewichtsverandering (belangrijk)
- Kwaliteit van leven (cruciaal)
- Symptomatische hypoglykemieën (klachten in combinatie met een glucose < 4 mmol/l) (belangrijk)
- Nachtelijke hypoglykemieën (symptomatische hypoglykemie gedurende de nacht) (belangrijk)
- Ernstige hypoglykemieën (waarbij hulp van derden nodig is, of waarbij er sprake is van bewustzijnsverlies) (cruciaal)
- Overige bijwerkingen op korte termijn
- Bijwerkingen op langere termijn

### Methoden

Er is een systematische literatuurzoekactie naar RCT's en SR's uitgevoerd in PubMed in mei 2016.

### Resultaten

#### Resultaat zoekactie

De zoekactie leverde een relevant systematisch literatuuronderzoek op [Gorter 2012]. De selectiecriteria van dit literatuuronderzoek zijn vermeld in [tabel 30]. Een aanvullende search na de zoekdatum van dit literatuuronderzoek leverde drie nieuwe RCT's op met een onderzoeksduur van minimaal 24 weken [Hermanns 2015, Home 2015, Hsia 2011].

**Tabel 30 - Selectiecriteria gebruikt in de review van Gorter (2012) [Gorter 2012]**

Type onderzoeken	RCT's
Type patiënten	Volwassenen met diabetes mellitus type 2; follow-upduur ≥ 24 weken
Type interventies	Bloedglucoseverlagende middelen
Type vergelijkingen	- Placebo - Andere bloedglucoseverlagende middelen
Type uitkomstmaten	- Sterfte - Alle morbiditeit - Glykemische controle - Gewicht - Hypoglykemie - Kwaliteit van leven

*Beschrijving onderzoeken***Algemeen**

De systematische review van Gorter et al. wordt als uitgangspunt genomen voor het beantwoorden van de vraag of insulineanalogen aan te bevelen zijn boven NPH-insuline [Gorter 2012]. Uit deze systematische review werden negen RCT's geïnccludeerd [Haak 2005, Hermansen 2006, Rosenstock 2001, Massi Benedetti 2003, Riddle 2003, Fritsche 2003, Eliaschewitz 2006, Yki-Jarvinen 2006, Pan 2007]; daarnaast werden er drie RCT's geïnccludeerd uit de aanvullende search [Hermanns 2015, Home 2015, Hsia 2011]. Alle onderzoeken waren open-label gerandomiseerde onderzoeken. De precieze definities van hypoglykemieën verschilden tussen de onderzoeken en waren vaak onduidelijk. Zo is het voor nachtelijke hypoglykemieën vaak niet duidelijk of er sprake moet zijn van klachten, of dat de hypoglykemie bevestigd moet zijn, of een combinatie van beiden. Zie [tabel 70] voor een overzicht van de gebruikte definities.

**Insuline detemir vs. NPH-insuline**

Twee onderzoeken vergeleken insuline detemir met NPH-insuline. In één onderzoek gebruikten de patiënten reeds insuline [Haak 2005], in het andere onderzoek werd insuline toegevoegd aan orale medicatie [Hermansen 2006]. Zie [tabel 31] voor meer karakteristieken van de onderzoeken.

**Insuline glargine vs. NPH-insuline**

Tien onderzoeken vergeleken insuline glargine met NPH-insuline. In één onderzoek gebruikten alle patiënten reeds insuline [Rosenstock 2001], in een ander onderzoek gebruikte een kwart reeds insuline [Massi Benedetti 2003] en in de acht overige onderzoeken werd insuline toegevoegd aan orale medicatie [Eliaschewitz 2006, Fritsche 2003, Hermanns 2015, Home 2015, Hsia 2011, Pan 2007, Riddle 2003, Yki-Jarvinen 2006]. Zie [tabel 31] voor meer karakteristieken van de onderzoeken.

**Insuline degludec vs. NPH-insuline**

Er zijn geen onderzoeken gevonden die insuline degludec hebben vergeleken met NPH-insuline.

**Tabel 31 - Overzicht geïnccludeerde onderzoeken**

Auteur	Jaar	Duur	I	n	C	n	Streefwaarde glucose # (mmol/l)	Basis
Haak [Haak 2005]	2005	26 w	DET	341	NPH	164	4-7	Insuline
Hermansen [Hermansen 2006]	2006	24 w	DET	237	NPH	238	≤ 6,0	Oraal
Rosenstock [Rosenstock 2001]	2001	28 w	GLAR	259	NPH	259	< 6,7	Insuline
Massi Benedetti [Massi Benedetti 2003]	2003	52 w	GLAR	289	NPH	281	≤ 6,7	Beide
Riddle [Riddle 2003]	2003	24 w	GLAR	367	NPH	389	≤ 5,6	Oraal
Fritsche [Fritsche 2003]	2003	24 w	GLAR	227	NPH	232	≤ 5,6	Oraal
Eliaschewitz [Eliaschewitz 2006]	2006	24 w	GLAR	231	NPH	250	≤ 5,5	Oraal

Yki-jarvinen [Yki-Jarvinen 2006]	2006	36 w	GLAR	61	NPH	49	4-5,5	Oraal
Pan [Pan 2007]	2007	24 w	GLAR	220	NPH	223	≤ 6,7	Oraal
Hsia [Hsia 2011]	2011	26 w	GLAR	30	NPH	30	< 6,7	Oraal
Home [Home 2015]	2015	36 w	GLAR	352	NPH	349	4,4-5,5	Oraal
Hermanns [Hermanns 2015]	2015	24 w	GLAR	343	NPH	343	≤ 5,6	Oraal

Afkortingen: I = Interventie, n = aantal, C = controle, DET = detemir, GLAR = glargine, w = weken.

# Streefwaarde:

- Hermanns, Pan, Yki-jarvinen, Eliaschewitz, Fritsche, Riddle, Massi, Rosenstock: nuchter
- Home: nuchter en nocturnal
- Hermansen: voorafgaand aan maaltijd
- Hsia: voorafgaand aan maaltijd voor 50% van de metingen
- Haak: nuchter en nocturnal, < 10 postprandiaal

### Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van het bewijs was laag tot zeer laag. Er werd afgewaardeerd vanwege:

- risico op vertekening: bij alle onderzoeken waren zowel patiënt, als behandelaars, als effectbeoordelaars niet geblindeerd. Als reden wordt genoemd dat blinding niet mogelijk is, wat niet klopt. Het is in tien van de twaalf onderzoeken niet duidelijk of de persoon die de inclusie heeft gedaan, niet op de hoogte was van de randomisatie. Bij het onderzoek van Hermanns was er onvoldoende follow-up (van de 343 geïncludeerde patiënten deden slechts 229 patiënten mee in de 'intention to treat'-analyses). Bij vier onderzoeken was er sprake van selectieve rapportage van de resultaten [Fritsche 2003, Hermanns 2015, Pan 2007, Rosenstock 2001].
- indirect bewijs: de setting van de onderzoeken is in bijna alle onderzoeken niet specifiek benoemd. Alleen in het onderzoek van Hsia wordt expliciet benoemd dat het een tweedelijns setting betreft [Hsia 2011]. In de andere onderzoeken is het aannemelijk dat het geen eerstelijns populatie betreft.
- onnauwkeurigheid: ten aanzien van hypoglykemieën, kwaliteit van leven en patiënttevredenheid wordt in geen enkel onderzoek informatie gegeven over de spreiding van het verschil tussen de groepen.
- overige overwegingen: conflicts of interest waren alleen niet aanwezig in het onderzoek van Hsia [Hsia 2011].

### Uitkomsten

Voor een volledig overzicht van de resultaten zie de evidencetabel [tabel 71].

#### Insuline detemir vs. NPH-insuline

- *Sterfte (aan alle oorzaken en cardiovasculair)*: geen enkel onderzoek rapporteerde over deze uitkomstmaat.
- *Macrovasculaire morbiditeit*: geen enkel onderzoek rapporteerde over deze uitkomstmaat.
- *Microvasculaire morbiditeit*: geen enkel onderzoek rapporteerde over deze uitkomstmaat.
- *Ziekenhuisopnames*: geen enkel onderzoek rapporteerde over deze uitkomstmaat.
- *Verandering HbA<sub>1c</sub>*: in de beide detemironderzoeken werd een klein, maar niet klinisch relevant verschil gevonden ten gunste van NPH-insuline [Haak 2005, Hermansen 2006]. NPH-insuline verlaagt het HbA<sub>1c</sub> met ongeveer 0,1-0,2% meer dan insuline detemir (95%-BI 0,00 tot 0,25 en 95%-BI 0,003 tot 0,312) (kwaliteit van bewijs laag).
- *Gewichtsverandering*: in de twee onderzoeken waarin insuline detemir met NPH-insuline werd vergeleken, werd in beide onderzoeken een klein verschil gevonden ten gunste van insuline detemir [Haak 2005, Hermansen 2006]. Met insuline detemir kwamen patiënten 0,8 kg (95%-BI 0,14 tot 1,44) tot 1,5 kg (95%-BI 0,98 tot 2,18) minder aan dan met NPH-insuline. Dit verschil is niet klinisch relevant (kwaliteit van bewijs laag).
- *Kwaliteit van leven en patiënttevredenheid*: geen enkel onderzoek rapporteerde over deze uitkomstmaat.
- *Symptomatische hypoglykemieën*: geen enkel onderzoek rapporteerde over deze uitkomstmaat.
- *Nachtelijke hypoglykemieën*: nachtelijke hypoglykemieën kwamen significant vaker voor bij NPH-insuline in het onderzoek met een streefwaarde van 6 mmol/l voorafgaand aan het ontbijt en avondeten [Hermansen 2006] en in het onderzoek met een streefwaarde van 4-7 mmol/l (zowel nuchter als voor het slapengaan) [Haak 2005] werd geen verschil gevonden tussen de insulines (kwaliteit van bewijs zeer laag).

- *Ernstige hypoglykemieën*: één onderzoek rapporteerde niet over ernstige hypoglykemieën [Haak 2005] en het andere onderzoek toetste niet het verschil tussen de groepen [Hermansen 2006]. Door de lage prevalentie en doordat geen enkel onderzoek was opgezet om dit verschil te toetsen, kunnen hier geen conclusies aan worden verbonden (kwaliteit van bewijs zeer laag).
- *Overige bijwerkingen korte termijn*: in één onderzoek werd alleen een mogelijk relevant verschil gezien in het optreden van lokale reacties op de plek van het spuiten (14 events met insuline detemir versus 6 events met NPH-insuline; significantie niet beschreven) [Haak 2005]. In het andere onderzoek werd geen verschil tussen de groepen beschreven (kwaliteit van bewijs zeer laag) [Hermansen 2006].
- *Bijwerkingen lange termijn*: geen enkel onderzoek rapporteerde langetermijnresultaten.

### **Insuline glargine vs. NPH-insuline**

- *Sterfte (aan alle oorzaken en cardiovasculair)*: geen enkel onderzoek rapporteerde over deze uitkomstmaat.
- *Macrovasculaire morbiditeit*: geen enkel onderzoek rapporteerde over deze uitkomstmaat.
- *Microvasculaire morbiditeit*: geen enkel onderzoek rapporteerde over deze uitkomstmaat.
- *Ziekenhuisopnames*: geen enkel onderzoek rapporteerde over deze uitkomstmaat.
- *Verandering HbA<sub>1c</sub>*: in negen onderzoeken werd geen significant verschil gevonden; in één onderzoek werd een klein verschil (alleen het betrouwbaarheidsinterval wordt vermeld (95%-BI 0,00 tot 0,35;  $p < 0,01$ )) ten gunste van NPH-insuline gevonden (kwaliteit van bewijs laag) [Rosenstock 2001].
- *Gewichtsverandering*: in zes onderzoeken werd geen significant verschil gevonden tussen deze insulines, in één onderzoek werd er significant 1 kg minder gewichtsstijging gevonden op glargine ( $p < 0,01$ ) [Rosenstock 2001], in één onderzoek werd er significant 1,9 kg minder gewichtsstijging gevonden op NPH ( $p = 0,01$ ) [Hsia 2011], en in twee onderzoeken is dit niet (goed) onderzocht (kwaliteit van bewijs laag) [Eliashewitz 2006, Pan 2007].
- *Kwaliteit van leven en patiënttevredenheid*: in twee onderzoeken werd geen verschil gevonden tussen beide insulines (kwaliteit van bewijs zeer laag) [Hermanns 2015, Hsia 2011].
- *Symptomatische hypoglykemieën*: in vier van de tien onderzoeken werden geen significante verschillen gevonden [Hermanns 2015, Home 2015, Massi Benedetti 2003, Yki-Jarvinen 2006], in één onderzoek was het onduidelijk of er een verschil bestond [Rosenstock 2001], en in vier onderzoeken was er wel een statistisch significant verschil, waarbij er bij glargine minder hypoglykemieën werden gezien dan bij NPH-insuline [Eliashewitz 2006, Fritsche 2003, Pan 2007, Riddle 2003]. De onduidelijke definities in de onderzoeken, en de lagere gehanteerde streefwaardes dan in Nederland gangbaar zijn, maken het niet mogelijk om hier conclusies aan te verbinden (kwaliteit van bewijs zeer laag).
- *Nachtelijke hypoglykemieën*: in zeven van de tien onderzoeken werd een statistisch significant verschil gevonden in de frequentie van nachtelijke hypoglykemieën ten gunste van insuline glargine (kwaliteit van bewijs zeer laag).
- *Ernstige hypoglykemieën*: twee onderzoeken rapporteerden niet over ernstige hypoglykemieën [Massi Benedetti 2003, Rosenstock 2001]. In de overige onderzoeken was de prevalentie erg laag. Slechts in één onderzoek werd het verschil getoetst tussen de groepen, en dit bleek een statistisch significant verschil te zijn ten nadele van NPH-insuline [Pan 2007]. Door de lage prevalentie en doordat geen enkel onderzoek was opgezet om dit verschil te toetsen, kunnen hier geen conclusies aan worden verbonden (kwaliteit van bewijs zeer laag).
- *Overige bijwerkingen korte termijn*: in één onderzoek werd in de groep van insuline glargine ene grotere daling in de spiegel van insuline antilichamen beschreven (effectgrootte of significantie niet beschreven) [Massi Benedetti 2003]. In alle andere onderzoeken werden geen verschillen tussen de groepen gevonden (kwaliteit van bewijs zeer laag).
- *Bijwerkingen lange termijn*: geen van de onderzoeken rapporteerde langetermijnresultaten.

### **Conclusie**

#### **Insuline detemir vs. NPH-insuline**

- Het is niet onderzocht hoe insuline detemir zich tot NPH-insuline verhoudt ten aanzien van de uitkomstmaten sterfte, macrovasculaire en/of microvasculaire complicaties.
- Er lijken geen verschillen te bestaan tussen insuline detemir en NPH-insuline op het gebied van verandering van het HbA<sub>1c</sub> en gewicht (kwaliteit van bewijs laag).
- Het is onzeker hoe insuline detemir zich verhoudt tot NPH-insuline ten aanzien van (ernstige) hypoglykemieën (kwaliteit van bewijs zeer laag).



### Insuline glargine vs. NPH-insuline

- Het is niet onderzocht hoe insuline glargine zich tot NPH-insuline verhoudt ten aanzien van de uitkomstmaten sterfte, macrovasculaire en/of microvasculaire complicaties.
- Er lijken geen verschillen te bestaan tussen insuline glargine en NPH-insuline op het gebied van HbA<sub>1c</sub> en gewicht (kwaliteit van bewijs laag).
- Het is onzeker hoe insuline glargine zich verhoudt tot NPH-insuline ten aanzien van (ernstige) hypoglykemieën (kwaliteit van bewijs zeer laag).

### Insuline degludec vs. NPH-insuline

- Het is niet onderzocht hoe insuline degludec zich tot NPH-insuline verhoudt.

## 4.25 Noot 93: Insuline en borstkanker

### Achtergrond

Er zijn twijfels gerezen over de veiligheid van insuline glargine, met name wat betreft het optreden van borstkanker.

### Uitgangsvraag

Leidt het gebruik van insuline glargine tot meer (sterfte aan) borstkanker dan andere insulines (met name NPH-insuline)?

### Uitkomstmaat

- Incidentie van borstkanker

### Methoden

Er is een systematische literatuurzoekactie naar SR's, RCT's en observationeel onderzoek uitgevoerd in PubMed in november 2017.

### Resultaten

#### Resultaat zoekactie

De zoekactie leverde één relevant systematisch literatuuronderzoek op [Colmers 2012]. De selectiecriteria van dit literatuuronderzoek zijn vermeld in [tabel 32]. Omdat hierin geen RCT's waren opgenomen, is er een search gedaan naar RCT's; deze leverde één RCT op [Rosenstock 2009]. Daarnaast is een aanvullende van de search gedaan voor observationeel onderzoek; deze leverde drie cohortonderzoeken op [Habel 2013, Peeters 2016, Wu 2017].

**Tabel 32 - Selectiecriteria gebruikt in de review van Colmers (2012) [Colmers 2012]**

Type onderzoeken	Cohortonderzoeken en geneste patiënt-controleonderzoeken
Type patiënten	Volwassenen met diabetes mellitus type 2
Type interventies	Insuline
Type vergelijkingen	- Insuline vs. andere bloedglucoseverlagende middelen (hier buiten beschouwing gelaten) - Insuline glargine vs. andere insulines
Type uitkomstmaten	Incidentie van kanker: - Alle kanker - Specifieke kankersoorten (alleen borstkanker is meegenomen)

### Beschrijving onderzoeken

De review van Colmers et al. onderzocht de associatie tussen insulinegebruik en risico op kanker bij patiënten met diabetes mellitus type 2. De review includeerde negentien observationele onderzoeken, waarvan er zes konden worden gepoold voor de vergelijking tussen insuline glargine en alle andere insulines [Colmers 2012].

Beschrijving overige onderzoeken:

- Rosenstock 2009: RCT waarin 1017 patiënten met diabetes mellitus type 2 werden gerandomiseerd naar insuline glargine (n = 514) of NPH-insuline (n = 503). De patiënten hadden geen of niet-

proliferatieve retinopathie, werden behandeld met alleen orale bloedglucoseverlagende middelen, alleen insuline, of orale bloedglucoseverlagende middelen met insuline gedurende minimaal drie maanden voorafgaand aan het onderzoek en hadden een HbA1c tussen 6 en 12%. Het primaire doel van het onderzoek was het bepalen van oogcomplicaties. De follow-upduur was 5 jaar, de cumulatieve blootstelling in de RCT was meer dan 4 jaar [Rosenstock 2009].

- Wu 2017: cohortonderzoek, uitgevoerd in het Verenigd Koninkrijk (Clinical Practice Research Datalink) onder 22395 vrouwelijke patiënten met diabetes mellitus type 2 van 40 jaar en ouder die langwerkende insulineanalogen of NPH-insuline gebruikten. 7575 patiënten gebruikten insuline glargine, 3271 patiënten gebruikten insuline detemir en 9549 patiënten NPH-insuline. De maximale follow-upduur was 12 jaar, de gemiddeld follow-upduur was 4,4 jaar en in totaal traden er 321 gevallen van borstkanker op [Wu 2017].
- Peeters 2016: cohortonderzoek, uitgevoerd onder 12.468 vrouwen met diabetes mellitus type 2 en een eerste insulinevoorschrift in het Verenigd Koninkrijk (Clinical Practice Research Datalink). De patiënten werden ingedeeld in een glarginecohort (n = 3858) en een niet-glarginecohort (n = 8610). De mediane follow-upduur was 5 jaar en er traden 186 gevallen van borstkanker op [Peeters 2016].
- Habel 2013: cohortonderzoek, uitgevoerd in Californië (Kaiser Permanente) onder 128.175 patiënten met diabetes (93,1% had diabetes mellitus type 2) van 18 jaar en ouder. 27.418 patiënten gebruikten insuline glargine, 100.757 gebruikten NPH-insuline. De mediane follow-upduur was 3,3 jaar en in totaal traden er 910 gevallen van borstkanker op [Habel 2013].

#### *Kwaliteit van bewijs*

De kwaliteit van het bewijs was zeer laag. Er werd afgewaardeerd vanwege onnauwkeurigheid.

#### *Uitkomsten*

Voor het GRADE evidenceprofiel zie [tabel 46].

De resultaten van zes cohortonderzoeken (n = 87.167) met een gemiddelde follow-upduur van 1,9 tot 6,3 jaar werden gepoold. Het is onzeker of er een klinisch relevant verschil was in borstkankerincidentie tussen de groepen die insuline glargine gebruikten en de groepen die andere insulines gebruikten (RR 1,36; 95%-BI 0,99 tot 1,86; kwaliteit van bewijs zeer laag).

De resultaten uit de update van de literatuur waren als volgt:

- Rosenstock 2009: in de insuline glarginegroep kregen 3 personen borstkanker (0,6%), in de NPH-insulinegroep 5 personen (1,0%). Het RR was 0,59 (95%-BI 0,14 tot 2,44).
- Habel 2013: de HR voor ooit insuline glargine vergeleken met alleen NPH-insuline was 1,0 (95%-BI 0,9 tot 1,3) en voor alleen insuline glargine vergeleken met alleen NPH-insuline 1,2 (95%-BI 1,0 tot 1,6).
- Peeters 2016: de HR voor ooit insuline glargine vergeleken met nooit insuline glargine maar wel een andere insuline insuline was 1,06 (95%-BI 0,79 tot 1,44). Pas bij  $\geq 5$  jaar insuline glarginegebruik was er mogelijk enige toename van het risico op borstkanker bij, maar dan zijn er nog maar 10 events in de insuline glarginegroep: HR 1,26 (95%-BI 0,64 tot 2,47).
- Wu 2017: de HR voor insuline glargine vergeleken met NPH-insuline was 1,44 (95%-BI 1,11-1,85). De HR voor  $\geq 5$  jaar gebruik van insuline glargine vergeleken met  $\geq 5$  jaar gebruik van NPH-insuline was 2,23 (95%-BI 1,32 tot 3,77).

#### **Conclusie**

Het is onduidelijk of insuline glargine tot meer borstkanker leidt dan andere insulines, maar een verhoogd risico is niet uit te sluiten (kwaliteit van bewijs zeer laag).

## **4.26 Noot 94: Veiligheid van insuline degludec**

### **Achtergrond**

In deze noot wordt de veiligheid van insuline degludec vergeleken met insuline glargine.

#### *Uitgangsvraag*

Leidt het gebruik van insuline degludec tot meer sterfte (aan alle oorzaken en cardiovasculair), cardiovasculaire morbiditeit, tumoren en andere bijwerkingen dan gebruik van insuline glargine?

#### *Uitkomstmaten*

- Sterfte (aan alle oorzaken) (cruciaal)
- Cardiovasculaire veiligheid (cruciaal)
  - Cardiovasculaire sterfte
  - Acuut coronair syndroom
  - Beroerte
  - Hartfalen
- Tumoren (cruciaal)
- Overige bijwerkingen (belangrijk)

## Methoden

Er is gebruikgemaakt van een RCT naar de cardiovasculaire veiligheid van insuline degludec vergeleken met insuline glargine (de DEVOTE-trial) [Marso 2017].

## Resultaten

### *Beschrijving onderzoek*

De DEVOTE-trial is een onderzoek waarin de cardiovasculaire veiligheid van insuline degludec werd vergeleken met die van insuline glargine. Er werden 7637 patiënten geïncludeerd met diabetes mellitus type 2 en/of leeftijd > 50 jaar en cardiovasculaire of renale comorbiditeit, of leeftijd > 60 jaar met minimaal één cardiovasculaire risicofactor. De patiënten gebruikten minimaal één bloedglucoseverlagend middel en hadden een HbA<sub>1c</sub> > 7%, of een HbA<sub>1c</sub> < 7% bij gebruik van minimaal 20 eenheden insuline per dag. De deelnemers werden gerandomiseerd naar 1 dd insuline degludec (n = 3818) of 1 dd insuline glargine (n = 3819), toegevoegd aan standaardzorg. Als patiënten bij aanvang van het onderzoek al basale of premix insuline gebruikten, werd deze gestopt. Bolus insuline (aspart) werd zo nodig verstrekt door de sponsor van het onderzoek. De streefwaarde voor nuchter glucose was 4,0 tot 5,0 mmol/l, met een alternatieve streefwaarde van 5,0 tot 7,0 mmol/l voor kwetsbare patiënten. De mediane follow-upduur was 1,99 jaar [Marso 2017].

De resultaten zijn hieronder per uitkomstmaat weergegeven. Voor het GRADE evidenceprofiel zie [tabel 47].

## A. STERFTE (AAN ALLE OORZAKEN)

### Resultaten

#### *Kwaliteit van bewijs*

De kwaliteit van het bewijs was laag. Er werd afgewaardeerd vanwege indirect bewijs en publicatiebias, doordat het enige onderzoek door de farmaceutische industrie werd gesponsord en uitgevoerd.

#### *Uitkomsten*

- *Sterfte (aan alle oorzaken)*: de hazardratio (HR) voor insuline degludec vergeleken met insuline glargine was 0,91 (95%-BI 0,76 tot 1,11) (kwaliteit van bewijs laag).

### Conclusie

Insuline degludec lijkt het risico op sterfte (aan alle oorzaken) niet te verhogen in vergelijking tot insuline glargine (kwaliteit van bewijs laag).

## B. CARDIOVASCULAIRE VEILIGHEID

### 1. Cardiovasculaire sterfte

### Resultaten

#### *Kwaliteit van bewijs*

De kwaliteit van het bewijs was laag. Er werd afgewaardeerd vanwege indirect bewijs en onnauwkeurigheid. Omdat de kwaliteit van het bewijs al laag was, is niet extra voor publicatiebias afgewaardeerd.

#### *Uitkomsten*

- *Cardiovasculaire sterfte*: de HR voor insuline degludec vergeleken met insuline glargine was 0,96 (95%-BI 0,76 tot 1,21) (kwaliteit van bewijs laag).

## **Conclusie**

Insuline degludec lijkt het risico op cardiovasculaire sterfte niet te verhogen in vergelijking tot insuline glargine (kwaliteit van bewijs laag).

## **2. Acuut coronair syndroom**

### **Resultaten**

*Kwaliteit van bewijs*

De kwaliteit van het bewijs was laag. Er werd afgewaardeerd vanwege indirect bewijs en publicatiebias.

*Uitkomsten*

- *Niet-fataal myocardinfarct*: de HR voor insuline degludec vergeleken met insuline glargine was 0,85 (95%-BI 0,68 tot 1,06) (kwaliteit van bewijs laag).

### **Conclusie**

Insuline degludec lijkt het risico op een niet-fataal myocardinfarct niet te verhogen in vergelijking tot insuline glargine (kwaliteit van bewijs laag).

## **3. Beroerte**

### **Resultaten**

*Kwaliteit van bewijs*

De kwaliteit van het bewijs was laag. Er werd afgewaardeerd vanwege indirect bewijs en publicatiebias.

*Uitkomsten*

- *Niet-fatale beroerte*: de hazardratio voor insuline degludec vergeleken met insuline glargine was 0,90 (95%-BI 0,65 tot 1,23) (kwaliteit van bewijs laag).

### **Conclusie**

Insuline degludec lijkt het risico op een niet-fatale beroerte niet te verhogen in vergelijking tot insuline glargine (kwaliteit van bewijs laag).

## **4. Hartfalen**

### **Resultaten**

*Uitkomsten*

Hartfalen is niet onderzocht in de DEVOTE-trial.

### **Conclusie**

Omdat hartfalen niet onderzocht is, is het niet mogelijk een conclusie te trekken.

## **C. TUMOREN**

### **Resultaten**

*Kwaliteit van bewijs*

De kwaliteit van het bewijs was laag. Er werd afgewaardeerd vanwege indirect bewijs en onnauwkeurigheid of publicatiebias.

*Uitkomsten*

- *Alle tumoren*: de HR voor insuline degludec vergeleken met insuline glargine was 1,05 (95%-BI 0,82 tot 1,35) (kwaliteit van bewijs laag).
- *Maligne tumoren*: de HR voor insuline degludec vergeleken met insuline glargine was 0,94 (95%-BI 0,71 tot 1,24) (kwaliteit van bewijs laag).

### **Conclusie**

Insuline degludec lijkt het risico op een tumor (zowel alle tumoren als alleen maligne tumoren) niet te verhogen in vergelijking tot insuline glargine (kwaliteit van bewijs laag).

## D. OVERIGE BIJWERKINGEN

### *Kwaliteit van bewijs*

De kwaliteit van het bewijs was laag. Er werd afgewaardeerd vanwege indirect bewijs en publicatiebias.

### *Uitkomsten*

- *Alle 'adverse events' (niet verder omschreven):* de RR voor insuline degludec vergeleken met insuline glargine was 0,97 (95%-BI 0,92 tot 1,03).
- *Ernstige 'adverse events' (niet verder omschreven):* de RR voor insuline degludec vergeleken met insuline glargine was 0,97 (95%-BI 0,92 tot 1,03).

### **Conclusie**

Insuline degludec lijkt het risico op een 'adverse event' (zowel totaal als ernstig, niet verder gedefinieerd) niet te verhogen in vergelijking tot insuline glargine (kwaliteit van bewijs laag).

### **Overkoepelende conclusie veiligheid van insuline degludec vergeleken met insuline glargine**

Insuline degludec lijkt het risico op sterfte aan alle oorzaken, sterfte aan cardiovasculaire oorzaken, acuut coronair syndroom, beroerte, tumoren (zowel alle tumoren als maligne tumoren) of 'adverse events' niet te verhogen in vergelijking tot insuline glargine op de middellange termijn (mediane follow-upduur 2 jaar).

Het is niet onderzocht hoe insuline degludec zich verhoudt tot insuline glargine wat betreft hartfalen.

## **4.27 Noot 95: Insuline degludec versus andere langwerkende insulineanalogen: plaatsbepaling stap 3 van de behandeling**

### **Achtergrond**

Er is naast insuline detemir en insuline glargine een nieuwe langwerkende insulineanaloog, insuline degludec, op de markt gekomen in Nederland. Deze insuline is in twee sterktes verkrijgbaar: 100 E/ml en 200 E/ml. In deze noot onderzoeken we of insuline degludec een plaats heeft in stap 3 van de diabetesbehandeling. De veiligheid van insuline degludec in een bredere populatie, gebaseerd op de DEVOTE-trial, is in een aparte noot (noot 94) beschreven.

### *Uitgangsvraag*

Heeft toevoeging van eenmaal daags insuline degludec de voorkeur boven toevoeging van eenmaal daags een andere langwerkende insulineanaloog (insuline detemir, insuline glargine (100 E/ml en 300 E/ml)) bij personen met diabetes mellitus type 2 die met orale bloedglucoseverlagende medicatie de HbA<sub>1c</sub>-streefwaarde niet bereiken?

### *Vergelijking*

Orale bloedglucoseverlagende medicatie (bij voorkeur metformine ± sulfonylureumderivaat) + 1 dd insuline degludec versus orale bloedglucoseverlagende medicatie (bij voorkeur metformine ± sulfonylureumderivaat) + 1 dd insuline detemir of insuline glargine (100 E/ml of 300 E/ml).

### *Uitkomstmaten*

- Sterfte (aan alle oorzaken) (cruciaal)
- Cardiovasculaire sterfte (cruciaal)
- Macrovasculaire morbiditeit (cruciaal)
- Microvasculaire morbiditeit (cruciaal)
- Ziekenhuisopnames (belangrijk)
- Verandering HbA<sub>1c</sub> (belangrijk)
- Gewichtsverandering (belangrijk)
- Kwaliteit van leven (cruciaal)
- Symptomatische hypoglykemieën (klachten in combinatie met een glucose < 4 mmol/l) (belangrijk)
- Nachtelijke hypoglykemieën (symptomatische hypoglykemie gedurende de nacht) (belangrijk)
- Ernstige hypoglykemieën (waarbij hulp van derden nodig is, of waarbij er sprake is van bewustzijnsverlies (cruciaal)
- Overige bijwerkingen op korte termijn

- Bijwerkingen op langere termijn

## Methoden

Er is een systematische literatuurzoekactie naar SR's en RCT's uitgevoerd in PubMed in juni 2018.

## Resultaten

### Resultaat zoekactie

Er werden acht RCT's geïnccludeerd waarin basaal insuline degludec werd vergeleken met basaal insuline glargine, beide toegevoegd aan orale bloedglucoseverlagende medicatie [Aso 2017, Gough 2013, Meneghini 2013, Onishi 2013, Pan 2016, Warren 2017, Wysham 2017, Zinman 2012]. Vergelijkende onderzoeken met insuline detemir als controlegroep werden niet gevonden.

### Beschrijving onderzoeken

Alle onderzoeken waren gerandomiseerde onderzoeken waarin eenmaal daags insuline degludec werd vergeleken met eenmaal daags insuline glargine (zie [tabel 33]). In de meeste onderzoeken werden alleen patiënten geïnccludeerd die vooraf alleen met orale medicatie werden behandeld, maar in één onderzoek werden naast patiënten met orale medicatie ook patiënten die reeds basaal insuline gebruikten geïnccludeerd [Meneghini 2013]. In één onderzoek werden alleen patiënten geïnccludeerd die al basaal insuline gebruikten, al dan niet gecombineerd met orale bloedglucoseverlagende middelen [Wysham 2017] en in één onderzoek werden patiënten geïnccludeerd die een hoge dosering basaal insuline gebruikten (65-100 E/dag bij aanvang;  $\geq 81$  E/dag na 'run-in'-periode), gecombineerd met metformine en één ander oraal middel [Warren 2017]. In één onderzoek werden specifiek patiënten met een verhoogd risico op een hypoglykemie geïnccludeerd [Wysham 2017]. De streefwaarde voor het nuchtere glucose lag in alle onderzoeken op één na onder de 5 mmol/l. In alle onderzoeken op één na was een hypoglykemie gedefinieerd als een glucosemeting  $< 3,1$  mmol/l (ongeacht de aanwezigheid van klachten); in dat ene onderzoek was een hypoglykemie gedefinieerd als een glucosemeting  $< 3,9$  mmol/l (ongeacht de aanwezigheid van klachten) [Aso 2017]. Een ernstige hypoglykemie was een hypoglykemie waar assistentie van een ander noodzakelijk was; een nachtelijke hypoglykemie was een hypoglykemie tussen 00:01 en 05:59 uur.

**Tabel 33 - Overzicht geïnccludeerde onderzoeken.**

Auteur jaartal	Duur	N Deg	N Glar	Blinding	Streefwaarde (mmol/l)	Basis bloedglucose-verlagende medicatie
Zinman 2012	52 w	773	257	Open-label	3,9-4,9	Oraal
Gough 2013	26 w	228	229	Open-label	$< 5$	Oraal
Meneghini 2013	26 w	229	230	Open-label	3,9-4,9	Oraal (57,9%); basaal insuline $\pm$ oraal (42,1%)
Onishi 2013	26 w	289	146	Open-label	3,9-4,9	Oraal
Pan 2016	26 w	555	278	Open-label	4,0-4,9	Oraal
Aso 2017	24 w	31	12	Open-label	$< 6,1$	Oraal
Warren 2017	2 x 16 w (cross-over)		145	Open-label	Niet genoemd	Basaal insuline 65-100 E/dag ( $\geq 81$ E/dag na 'run-in') + oraal
Wysham 2017	2 x 32 w (cross-over)		721	Dubbelblind	3,9-5,0	Basaal insuline $\pm$ oraal

Afkortingen: I = Interventie, n = aantal patiënten, Deg = insuline degludec, Glar = insuline glargine, w = weken.

### Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van het bewijs was voor alle uitkomstmaten laag tot zeer laag. Er werd afgewaardeerd vanwege:

- risico op vertekening: bij bijna alle onderzoeken waren zowel patiënt, als behandelaars, als effectbeoordelaars niet geblindeerd. De enige uitzondering hierop was het onderzoek van Wysham et al. [Wysham 2017].
- indirect bewijs: de setting van de onderzoeken is niet specifiek benoemd, maar het is aannemelijk dat het geen eerstelijns populaties betreft. Daarnaast zijn er in het onderzoek van Wysham et al. alleen patiënten geïnccludeerd met een verhoogd risico op een hypoglykemie [Wysham 2017]. In het onderzoek van Warren et al. werd specifiek gekeken naar een hoge dosering basaal insuline [Warren

2017]. De gehanteerde streefwaarden voor het nuchtere glucose zijn in alle onderzoeken veel strenger dan in Nederland gangbaar is.

- onnauwkeurigheid: ten aanzien van hypoglykemieën worden in de meeste onderzoeken brede betrouwbaarheidsintervallen gerapporteerd.
- overige overwegingen: alle onderzoeken zijn gesponsord door de farmaceutische industrie. Bij één onderzoek is expliciet genoemd dat de sponsor verantwoordelijk is geweest voor de onderzoeksopzet, de dataverzameling en de analyses [Meneghini 2013]. Bij drie onderzoeken is expliciet genoemd dat de sponsor heeft bijgedragen aan de onderzoeksopzet, de uitvoering van het onderzoek, de dataverzameling en de interpretatie van de resultaten [Pan 2016, Wysham 2017, Zinman 2012].

#### Uitkomsten

Voor een volledig overzicht van de resultaten zie de evidencetabel [tabel 72].

- *Sterfte (aan alle oorzaken en cardiovasculair)*: in enkele onderzoeken overleden er enkele personen (0 tot 5 per groep), maar de aantallen waren zo klein dat hieraan geen conclusie verbonden kan worden.
- *Macrovasculaire morbiditeit*: enkele onderzoeken rapporteerden het optreden van myocardinfarct (4 of 5 per groep) of beroerte (1 tot 4 per groep), maar de aantallen waren zo klein dat hieraan geen conclusie verbonden kan worden.
- *Microvasculaire morbiditeit*: geen van de onderzoeken rapporteerde over deze uitkomstmaat.
- *Ziekenhuisopnames*: geen van de onderzoeken rapporteerde over deze uitkomstmaat.
- *Verandering HbA<sub>1c</sub>*: in geen van de onderzoeken wordt een verschil tussen beide insulines waargenomen. Zie [tabel 34] voor een overzicht van de precieze verschillen (kwaliteit van bewijs laag).
- *Gewichtsverandering*: in geen van de onderzoeken wordt een verschil tussen de beide insuline waargenomen. Zie [tabel 34] voor een overzicht van de precieze verschillen (kwaliteit van bewijs laag).
- *Kwaliteit van leven en patiënttevredenheid*: in vier onderzoeken is gekeken naar kwaliteit van leven. In twee onderzoeken werd op twee (sub)schalen van de SF-36 vragenlijst beter gescoord in de groep van insuline degludec dan in de controlegroep, maar dit betrof klinisch niet-relevante verschillen [Gough 2013, Zinman 2012]. In één onderzoek werden geen verschillen gevonden in SF-36 scores [Warren 2017]. In één onderzoek werd de *Diabetes Therapy-Related Quality of Life-Questionnaire* gebruikt en werden er geen klinisch relevante verschillen tussen de groepen gevonden [Aso 2017] (kwaliteit van bewijs laag).
- *Symptomatische hypoglykemieën*: het is onzeker of er een klinisch relevant verschil is tussen beide groepen. Slechts één onderzoek rapporteerde over deze uitkomstmaat [Wysham 2017]. Tijdens gebruik van insuline degludec traden 855 symptomatische hypoglykemieën op bij 243 patiënten (36,2%; 219,9 episodes per 100 patiëntjaren); tijdens gebruik van insuline glargine traden 1055 symptomatische hypoglykemieën op bij 277 patiënten (41,7%; 275,1 episodes per 100 patiëntjaren). De *estimated rate ratio* (ERR) was 0,77 (95%-BI 0,70 tot 0,85) (kwaliteit van bewijs zeer laag).
- *Ernstige hypoglykemieën*: het is onzeker of er een klinisch relevant verschil is tussen beide groepen (kwaliteit van bewijs zeer laag).
- *Nachtelijke hypoglykemieën*: het is onzeker of er een klinisch relevant verschil is tussen beide groepen (kwaliteit van bewijs zeer laag).
- *Overige bijwerkingen korte termijn*: in geen van de onderzoeken werden duidelijke verschillen gezien tussen de groepen in het optreden van bijwerkingen (kwaliteit van bewijs zeer laag). De meest voorkomende bijwerkingen waren nasofaryngitis, bovensteluchtweginfectie, hoofdpijn en diarree.
- *Bijwerkingen lange termijn*: geen van de onderzoeken rapporteerde langetermijnresultaten.

**Tabel 34 - Effectiviteit ten aanzien van HbA<sub>1c</sub> en gewicht, en de verschillen tussen de insulines**

Auteur jaartal	ΔA1c-I	ΔA1c-C	Verskil (95%-BI)	Δkg-I	Δkg-C	Verskil (95%-BI)
Zinman 2012	-1,06%	-1,19%	0,09% (-0,04 tot 0,22)	2,4	2,1	0,28 (-0,32 tot 0,88)
Gough 2013	-1,3%	-1,3%	0,04% (-0,11 tot 0,19)	1,9	1,5	0,44 (-0,20 tot 1,08)
Meneghini 2013	-1,28%	-1,26%	-0,04% (-0,20 tot 0,12)	1,5	1,3	0,27 (-0,25 tot 0,79)
Onishi 2013]	-1,24%	-1,35%	0,11% (-0,03 tot 0,24)	1,3	1,4	-0,17 (-0,59 tot 0,26)

Pan 2016	-1,3%	-1,2%	-0,05% (-0,18 tot 0,08)	2,2	1,8	0,34 (-0,09 tot 0,78)
Aso 2017	-1,6%	-1,7%	Vershil niet gerapporteerd; p = 0,78	Niet gerapporteerd		
Warren 2017	-0,12%	-0,06%	-0,06% (-0,21 tot 0,09)	0,4	1,0	-0,62 (-1,25 tot 0,01)
Wysham 2017 Periode 1	Niet gerapporteerd		0,09% (-0,04 tot 0,23)	1,5	1,8	Vershil niet gerapporteerd; p = 0,32
Wysham 2017 Periode 2	Niet gerapporteerd		0,06% (-0,07 tot 0,18)	0,5	0,9	Vershil niet gerapporteerd; p = 0,29

$\Delta A1c-I$  = verschil in HbA<sub>1c</sub> binnen de interventiegroep (degludec);  $\Delta A1c-C$  = verschil in HbA<sub>1c</sub> binnen de controlegroep (glargine);  $\Delta kg-I$  = verschil in gewicht binnen de interventiegroep (degludec);  $\Delta kg-C$  = verschil in gewicht binnen de controlegroep (glargine). De verschillen tussen de groepen betreffen insuline degludec minus insuline glargine, met daarbij het 95%-BI.

### Conclusie

- Het is niet onderzocht hoe basaal insuline degludec zich tot basaal insuline glargine verhoudt ten aanzien van de uitkomstmaten sterfte, macro- en microvasculaire morbiditeit en ziekenhuisopnames.
- Er lijken geen verschillen te bestaan tussen basaal insuline degludec en basaal insuline glargine ten aanzien van het HbA<sub>1c</sub>, gewicht en kwaliteit van leven (kwaliteit van bewijs laag).
- Het is onzeker hoe basaal insuline degludec zich verhoudt tot basaal insuline glargine ten aanzien van symptomatische, ernstige of nachtelijke hypoglykemieën en overige bijwerkingen op korte termijn (kwaliteit van bewijs zeer laag).
- Het is niet onderzocht hoe basaal insuline degludec zich tot basaal insuline detemir verhoudt.

## 4.28 Noot 96: Insuline glargine 300 E/ml versus insuline glargine 100 E/ml

### Achtergrond

In geval van nachtelijke hypoglykemieën kan overwogen worden om NPH-insuline te vervangen door een langwerkend insulineanaloog, zoals insuline glargine. Ook indien er sprake is van erg wisselende glucosewaarden bij het gebruik van NPH-insuline kan men overwegen een langwerkend insulineanaloog voor te schrijven om te zien of daarmee een voorspelbaarder glucosebeloop optreedt. Inmiddels is insuline glargine met de concentratie 100 E/ml uit patent. Sinds 2015 is insuline glargine naast de concentratie 100 E/ml ook in een hogere concentratie verkrijgbaar, namelijk 300 E/ml. De producten verschillen van elkaar qua farmacokinetische eigenschappen en zijn dus niet onderling uitwisselbaar. Voordelen van de 300 E/ml formulering zijn volgens de fabrikant dat dit geleidelijker vrijkomt dan glargine 100 E/ml, waardoor er mogelijk minder (nachtelijke) hypoglykemieën optreden. Een ander mogelijk voordeel is het kleinere injectievolume. De vraag is hoe de veiligheid en effectiviteit van insuline glargine 300 E/ml zich verhouden ten opzichte van insuline glargine 100 E/ml.

### Uitgangsvraag

Heeft insuline glargine 300 E/ml de voorkeur boven insuline glargine 100 E/ml bij diabetes mellitus type 2, die onvoldoende gereguleerd is met orale bloedglucoseverlagende medicatie?

### Uitkomstmaten

- Sterfte (aan alle oorzaken) (cruciaal)
- Cardiovasculaire sterfte (cruciaal)
- Macrovasculaire morbiditeit (cruciaal)
- Microvasculaire morbiditeit (cruciaal)
- Ziekenhuisopnames (belangrijk)
- Verandering HbA<sub>1c</sub> (belangrijk)
- Gewichtsverandering (belangrijk)
- Kwaliteit van leven (cruciaal)



- Symptomatische hypoglykemieën (klachten in combinatie met een glucose < 4 mmol/l) (belangrijk)
- Nachtelijke hypoglykemieën (symptomatische hypoglykemie gedurende de nacht) (belangrijk)
- Ernstige hypoglykemieën (waarbij hulp van derden nodig is, of waarbij er sprake is van bewustzijnsverlies (cruciaal)
- Overige bijwerkingen korte termijn
- Bijwerkingen op langere termijn

## Methoden

Er is een systematische literatuurzoekactie naar SR's en RCT's uitgevoerd in PubMed in september 2016.

## Resultaten

### *Resultaat zoekactie*

Er werden drie onderzoeken geïncludeerd waarin eenmaal daags insuline glargine 300 E/ml werd vergeleken met eenmaal daags insuline glargine 100 E/ml [Bolli 2015, Terauchi 2016, Yki-Jarvinen 2014]. Onderzoeken waarin insuline glargine in een tweemaal daags regime werd onderzocht zijn niet meegenomen.

### *Beschrijving onderzoeken*

Alle onderzoeken waren open-label gerandomiseerde onderzoeken. De onderzoeken van Yki-Järvinen (n = 811) en van Terauchi (n = 240), beide met een follow-upduur van 6 maanden, vergeleken insuline glargine 300 E/ml met insuline glargine 100 E/ml bij patiënten, met een HbA<sub>1c</sub> tussen de 53 en 86 mmol/mol, die reeds werden behandeld met orale medicatie in combinatie met een eenmaal daags insuline regime (insuline glargine 100 E/ml of NPH-insuline) [Terauchi 2016, Yki-Jarvinen 2014]. In het onderzoek van Terauchi zijn alleen patiënten uit Japan geïncludeerd. Gebruik van een sulfonyleureumderivaat in de laatste twee maanden was een exclusiecriteria in het onderzoek van Yki-Järvinen [Yki-Järvinen 2014]. Het onderzoek van Bolli (n = 878), met een follow-upduur van 6 maanden, vergeleek insuline glargine 300 E/ml met insuline glargine 100 E/ml bij patiënten, met een HbA<sub>1c</sub> tussen de 53 en 97 mmol/mol, die alleen met orale medicatie werden behandeld [Bolli 2015]. Alle drie de onderzoeken werden uitgevoerd in tweedelijns populaties, en alle onderzoeken hanteerden voor het nuchtere glucose een streefwaarde van 4,4-5,6 mmol/l. In alle onderzoeken was een hypoglykemie gedefinieerd als een glucosemeting < 4,0 mmol/l (wel of niet symptomatisch). Een ernstige hypoglykemie was een hypoglykemie waar assistentie van een derde partij noodzakelijk was, en een nachtelijke hypoglykemie was een hypoglykemie tussen 00:00 en 05:59 uur.

### *Kwaliteit van bewijs*

De kwaliteit van het bewijs was in het algemeen laag tot zeer laag. Er werd afgewaardeerd vanwege:

- risico op vertekening: bij alle onderzoeken waren zowel patiënt, als behandelaars, als effectbeoordelaars niet geblindeerd.
- indirect bewijs: in alle onderzoeken betreft het een tweedelijns setting, en werden strengere streefwaarden voor het nuchtere glucose gehanteerd dan in Nederland gangbaar is.
- onnauwkeurigheid: ten aanzien van hypoglykemieën wordt in geen enkel onderzoek informatie gegeven over de spreiding van het verschil tussen de groepen. Alleen relatieve risico's worden gerapporteerd.
- overige overwegingen: alle onderzoeken zijn gesponsord door de farmaceutische industrie. De verantwoordelijkheid van de onderzoeksopzet, de coördinatie van het onderzoek, datamanagement en het uitvoeren van de statistische analyses lagen bij de sponsor.

### *Uitkomsten*

Voor een volledig overzicht van de resultaten zie de evidencetabel [tabel 73].

- *Sterfte (aan alle oorzaken en cardiovasculair)*: geen van de onderzoeken rapporteerde over deze uitkomstmaat.
- *Macrovasculaire morbiditeit*: geen van de onderzoeken rapporteerde over deze uitkomstmaat.
- *Microvasculaire morbiditeit*: geen van de onderzoeken rapporteerde over deze uitkomstmaat.
- *Ziekenhuisopnames*: geen van de onderzoeken rapporteerde over deze uitkomstmaat.
- *Verandering HbA<sub>1c</sub>*: in geen van de onderzoeken wordt een verschil tussen beide insulines waargenomen. De 95%-BI van de verschillen tussen beide insulines waren in de drie onderzoeken als volgt: -0,08 tot en met 0,27% in het onderzoek van Yki-Järvinen, -0,22 tot en met 0,10% in het

onderzoek van Bolli, en -0,14 tot en met 0,12% in het onderzoek van Terauchi (kwaliteit van bewijs laag) [Bolli 2015, Terauchi 2016, Yki-Jarvinen 2014].

- *Gewichtsverandering*: in het onderzoek van Yki-Järvinen [Yki-Jarvinen 2014] daalt het gewicht in de groep van insuline glargine 300 E/ml met 0,08 kg, en stijgt het gewicht 0,66 kg in de groep van insuline glargine 100 E/ml ( $p = 0,015$ ; een 95%-BI van het verschil tussen de groepen wordt niet gerapporteerd). In het onderzoek van Terauchi [Terauchi 2016] daalt het gewicht meer op insuline glargine 300 E/ml: een verschil tussen beide insulines van 1 kg, 95%-BI 0,5-1,5 kg. In het onderzoek van Bolli wordt geen verschil tussen de insulines waargenomen (het 95%-BI van het verschil wordt niet gerapporteerd). De gevonden verschillen zijn niet klinisch relevant (kwaliteit van bewijs laag).
- *Kwaliteit van leven en patiënttevredenheid*: in het onderzoek van Bolli is de kwaliteit van leven gemeten met de EQ-5D vragenlijst, in beide groepen werd geen verandering van kwaliteit van leven waargenomen [Bolli 2015]. Patiënttevredenheid werd in twee onderzoeken gemeten [Bolli 2015, Yki-Jarvinen 2014]: er werd geen verschil tussen de groepen waargenomen (kwaliteit van bewijs laag).
- *Symptomatische hypoglykemieën*: alleen in het onderzoek van Yki-Järvinen werd een significant, maar niet klinisch relevant, verschil gevonden tussen beide groepen [Yki-Jarvinen 2014]: 70% in de 'insuline glargine 300 E/ml'-groep versus 77% in de 'insuline glargine 100 E/ml'-groep. Het relatieve risico bedroeg 0,90 (95%-BI 0,83 tot 0,98; NNH 14,3). In de andere twee onderzoeken werd geen significant verschil tussen de groepen waargenomen (kwaliteit van bewijs zeer laag).
- *Nachtelijke hypoglykemieën*: alleen in het onderzoek van Yki-Järvinen werd een significant verschil gevonden tussen beide groepen [Yki-Jarvinen 2014]: 22% in de 'insuline glargine 300E/ml'-groep versus 28% in de 'insuline glargine 100 E/ml'-groep. Het relatieve risico bedroeg 0,77 (95%-BI 0,61 tot 0,99; NNH 16,7). Dit verschil is niet klinisch relevant. In de andere twee onderzoeken werd geen significant verschil tussen de groepen waargenomen (kwaliteit van bewijs zeer laag).
- *Ernstige hypoglykemieën*: in geen van de onderzoeken wordt een verschil tussen beide insulines waargenomen. De prevalentie van ernstige hypoglykemieën gedurende de looptijd van het onderzoek varieerde van 1-2,5%.
- *Overige bijwerkingen korte termijn*: in geen van de onderzoeken werden verschillen gezien tussen de groepen in het optreden van bijwerkingen.
- *Overige bijwerkingen lange termijn*: geen van de onderzoeken rapporteerde langetermijnresultaten.

## Conclusie

- De effectiviteit van insuline glargine 300 E/ml in vergelijking tot insuline glargine 100E/ml op de uitkomstmaten sterfte, macro- en microvasculaire morbiditeit en ziekenhuisopnames is niet onderzocht.
- Er lijken geen verschillen te bestaan tussen insuline glargine 300 E/ml en insuline glargine 100 E/ml ten aanzien van HbA<sub>1c</sub>, gewicht, kwaliteit van leven en overige bijwerkingen op de korte termijn (kwaliteit van bewijs laag).
- Het is onzeker hoe insuline 300 E/ml zich verhoudt tot insuline glargine 100 E/ml ten aanzien van het optreden van (ernstige) hypoglykemieën (kwaliteit van bewijs zeer laag).

## Referenties

- Abdelmoneim AS, Hasenbank SE, Seubert JM, Brocks DR, Light PE, Simpson SH. Variations in tissue selectivity amongst insulin secretagogues: a systematic review. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:130-8.
- Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003;63:225-32.
- Admiraal WM, Celik F, Gerdes VE, Dallal RM, Hoekstra JB, Holleman F. Ethnic differences in weight loss and diabetes remission after bariatric surgery: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2012;35:1951-8.
- Admiraal WM, Van Valkengoed IG, Munter JS Ld, Stronks K, Hoekstra JB, Holleman F. The association of physical inactivity with Type 2 diabetes among different ethnic groups. *Diabet Med* 2011;28:668-72.
- Agardh E, Allebeck P, Hallqvist J, Moradi T, Sidorchuk A. Type 2 diabetes incidence and socio-economic position: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2011;40:804-18.
- Ahmad J, Siddiqui MA, Ahmad H. Effective postponement of diabetic nephropathy with enalapril in normotensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetes Care* 1997;20:1576.
- Ahn SM, Pomp A, Rubino F. Metabolic surgery for type 2 diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1212:E37-E45.
- Ahren B, Johnson SL, Stewart M, Cirkel DT, Yang F, Perry C, et al. Harmony 3: 104-week randomized, double-blind, placebo and active-controlled trial assessing the efficacy and safety of albiglutide compared with placebo, sitagliptin, and glimepiride in patients with type 2 diabetes taking metformin. *Diabetes Care* 2014;37:2141-8.
- Aljabri K, Kozak SE, Thompson DM. Addition of pioglitazone or bedtime insulin to maximal doses of sulfonylurea and metformin in type 2 diabetes patients with poor glucose control: a prospective, randomized trial. *Am J Med* 2004;116:230-5.
- Andersen SE, Christensen M. Hypoglycaemia when adding sulphonylurea to metformin: a systematic review and network meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2016;82:1291-302.
- Anderson RT, Narayan KM, Feeney P, Goff D, Jr., Ali MK, Simmons DL, et al. Effect of intensive glycemic lowering on health-related quality of life in type 2 diabetes: ACCORD trial. *Diabetes Care* 2011;34:807-12.
- Anonymus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-97.
- Anonymus. Cardiovascular and other outcomes postintervention with insulin glargine and omega-3 fatty acids (originale). *Diabetes Care* 2016;39:709-16.
- Anyanwagu U, Mamza J, Mehta R, Donnelly R, Idris I. Cardiovascular events and all-cause mortality with insulin versus glucagon-like peptide-1 analogue in type 2 diabetes. *Heart* 2016;102:1581-7.
- Arafa M, El Tabie O. Medical treatment of retrograde ejaculation in diabetic patients: a hope for spontaneous pregnancy. *J Sex Med* 2008;5:194-8.
- Aschner P, Chan J, Owens DR, Picard S, Wang E, Dain MP, et al. Insulin glargine versus sitagliptin in insulin-naïve patients with type 2 diabetes mellitus uncontrolled on metformin (easie): a multicentre, randomised open-label trial. *Lancet* 2012;379:2262-9.
- Aso Y, Suzuki K, Chiba Y, Sato M, Fujita N, Takada Y, et al. Effect of insulin degludec versus insulin glargine on glycemic control and daily fasting blood glucose variability in insulin-naïve Japanese patients with type 2 diabetes: I'D GOT trial. *Diabetes Res Clin Pract* 2017;130:237-43.
- Azoulay L, Filion KB, Platt RW, Dahl M, Dormuth CR, Clemens KK, et al. Association between incretin-based drugs and the risk of acute pancreatitis. *JAMA Intern Med* 2016a;176:1464-73.
- Azoulay L, Filion KB, Platt RW, Dahl M, Dormuth CR, Clemens KK, et al. Incretin based drugs and the risk of pancreatic cancer: international multicentre cohort study. *BMJ* 2016b;352:i581.
- Baan CA, Schoemaker CG. Diabetes tot 2025 preventie en zorg in samenhang (2009). Bilthoven: RIVM, 2009. <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/260322004.pdf>.
- Baan CA, Poos MJJC. Hoe vaak komt diabetes mellitus voor en hoeveel mensen sterven eraan? In: *Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid* (2011). Bilthoven: RIVM, 2011a.
- Baan CA, Van Kranen HJ. Welke factoren beïnvloeden de kans op diabetes mellitus? In: *Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid*. RIVM, Bilthoven: RIVM, 2011b.
- Bakker AJ, De Grauw WJ. Methoden van urineverzamelings voor het bepalen van microalbuminurie: tijd voor consensus. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004;148:2012-5.
- Bakker-Verschoor BP, Dekker MCG, Hensbergen JF, La Croix NM, Vrijhoef HJM, Van El W, et al. EADV-richtlijn. De uitvoering van de zelfcontrole (2004). <http://www.venvndiabeteszorg.nl/kennisbank%20documenten/Kennisbank-open-zelfcontrole/EADV-richtlijn%20De%20uitvoering%20van%20de%20zelfcontrole.pdf>.
- Balk EM, Tatsioni A, Lichtenstein AH, Lau J, Pittas AG. Effect of chromium supplementation on glucose metabolism and lipids: a systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2007;30:2154-63.
- Bek T, Lund-Andersen H, Hansen AB, Johnsen KB, Sandbaek A, Lauritzen T. The prevalence of diabetic retinopathy in patients with screen-detected type 2 diabetes in Denmark: the ADDITION study. *Acta Ophthalmol* 2009;87:270-4.
- Beletate V, El Dib RP, Atallah AN. Zinc supplementation for the prevention of type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD005525.
- Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009;373:1773-9.
- Ben Q, Xu M, Ning X, Liu J, Hong S, Huang W, et al. Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: A meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer* 2011;47:1928-37.

- Ben-Haroush A, Yogev Y, Hod M. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2004;21:103-13.
- Biessels GJ, Deary IJ, Ryan CM. Cognition and diabetes: a lifespan perspective. *Lancet Neurol* 2008;7:184-90.
- Blonde L, Dailey GE, Jabbour SA, Reasner CA, Mills DJ. Gastrointestinal tolerability of extended-release metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets: results of a retrospective cohort study. *Curr Med Res Opin* 2004;20:565-72.
- Bo S, Ciccone G, Rosato R, Gancia R, Grassi G, Merletti F, et al. Renal damage in patients with Type 2 diabetes: a strong predictor of mortality. *Diabet Med* 2005;22:258-65.
- Bolen S, Feldman L, Vassy J, Wilson L, Yeh HC, Marinopoulos S, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2007;147:386-99.
- Bolen S, Tseng E, Hutfless S, Segal JB, Suarez-Cuervo C, Berger Z, et al. AHRQ comparative effectiveness reviews. Diabetes medications for adults with type 2 diabetes: an update. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2016.
- Bolli GB, Riddle MC, Bergenstal RM, Ziemien M, Sestakauskas K, Goyeau H, et al. New insulin glargine 300 u/ml compared with glargine 100 u/ml in insulin-naive people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: a randomized controlled trial (edition 3). *Diabetes Obes Metab* 2015;17:386-94.
- Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, Buse JB, Byington RP, Cutler JA, et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ* 2010;340:b4909.
- Bos V, Kunst AE, Keij-Deerenberg IM, Garssen J, Mackenbach JP. Ethnic inequalities in age- and cause-specific mortality in The Netherlands. *Int J Epidemiol* 2004;33:1112-9.
- Bosch J, Gerstein HC, Dagenais GR, Diaz R, Dyal L, Jung H, et al. n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367:309-18.
- Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005;28:956-62.
- Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Lafont S, Bergeonneau C, Kassai B, et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2011;343:d4169.
- Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-9.
- Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrenbach K, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004;292:1724-37.
- Buchwald H, Estok R, Fahrenbach K, Banel D, Jensen MD, Pories WJ, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2009;122:248-56.
- Bulugahapitiya U, Siyambalapatiya S, Sithole J, Idris I. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2009;26:142-8.
- Burda MH, Van der Horst F, Van den Akker M, Stork AD, Crebolder H, Van Attekum T, et al. Identifying experiential expertise to support people with diabetes mellitus in applying for and participating effectively in paid work: a qualitative study. *J Occup Environ Med* 2012a;54:92-100.
- Burda MH, Van der Horst F, Van den Akker M, Stork AD, Mesters I, Bours S, et al. Harvesting experiential expertise to support safe driving for people with diabetes mellitus: a qualitative study evaluated by peers in a survey. *Patient* 2012b;5:251-64.
- Camargo JL, Stiff J, Gross JL. The effect of aspirin and vitamins C and E on HbA1c assays. *Clin Chim Acta* 2006;372:206-9.
- Campbell PT, Newton CC, Patel AV, Jacobs EJ, Gapstur SM. Diabetes and cause-specific mortality in a prospective cohort of one million U.S. adults. *Diabetes Care* 2012;35:1835-44.
- Cavagnoli G, Comerlato J, Comerlato C, Renz PB, Gross JL, Camargo JL. HbA(1c) measurement for the diagnosis of diabetes: is it enough? *Diabet Med* 2011;28:31-5.
- CBG. Meldingen diabetische ketoacidose bij gebruik SGLT2-remmers (2015). <https://www.cbg-meb.nl/actueel/nieuws/2015/07/13/meldingen-diabetische-ketoacidose-bijgebruik-sgl2-remmers>.
- Cefalu WT, Leiter LA, Yoon KH, Arias P, Niskanen L, Xie J, et al. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (cantata-su): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013;382:941-50.
- Chan SP, Colagiuri S. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and hypoglycemic safety of gliclazide versus other insulinotropic agents. *Diabetes Res Clin Pract* 2015;110:75-81.
- Charles M, Ejksjaer N, Witte DR, Borch-Johnsen K, Lauritzen T, Sandbaek A. Prevalence of neuropathy and peripheral arterial disease and the impact of treatment in people with screen-detected type 2 diabetes: the ADDITION-Denmark study. *Diabetes Care* 2011;34:2244-9.
- Chen YC, Kok VC, Chien CH, Horng JT, Tsai JJ. Cancer risk in patients aged 30 years and above with type 2 diabetes receiving antidiabetic monotherapy: a cohort study using metformin as the comparator. *Ther Clin Risk Manag* 2015;11:1315-23.
- Chirila C, Zheng Q, Davenport E, Kaschinski D, Pfarr E, Hach T, et al. Treatment satisfaction in type 2 diabetes patients taking empagliflozin compared with patients taking glimepiride. *Qual Life Res* 2016;25:1199-207.
- Cimo A, Stergiopoulos E, Cheng C, Bonato S, Dewa CS. Effective lifestyle interventions to improve type II diabetes self-management for those with schizophrenia or schizoaffective disorder: a systematic review. *BMC Psychiatry* 2012;12:24.

- Cleveringa FG, Gorter KJ, Van den Donk M, Rutten GE. Combined task delegation, computerized decision support, and feedback improve cardiovascular risk for type 2 diabetic patients: a cluster randomized trial in primary care. *Diabetes Care* 2008;31:2273-5.
- Cleveringa FG, Meulenberg MG, Gorter KJ, Van den Donk M, Rutten GE. The association between erectile dysfunction and cardiovascular risk in men with Type 2 diabetes in primary care: it is a matter of age. *J Diabetes Complications* 2009;23:153-9.
- Cleveringa FG, Minkman MH, Gorter KJ, Van den Donk M, Rutten GE. Diabetes Care Protocol: effects on patient-important outcomes. A cluster randomized, non-inferiority trial in primary care. *Diabet Med* 2010;27:442-50.
- Coca SG, Ismail-Beigi F, Haq N, Krumholz HM, Parikh CR. Role of intensive glucose control in development of renal end points in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis intensive glucose control in type 2 diabetes. *Arch Intern Med* 2012;172:761-9.
- Cohen RM, Holmes YR, Chenier TC, Joiner CH. Discordance between HbA1c and fructosamine: evidence for a glycosylation gap and its relation to diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2003;26:163-7.
- Cohen D, Dekker JJ, Peen J, Gispen-de Wied CC. Prevalence of diabetes mellitus in chronic schizophrenic inpatients in relation to long-term antipsychotic treatment. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006a;16:187-94.
- Cohen D, Stolk RP, Grobbee DE, Gispen-de Wied CC. Hyperglycemia and diabetes in patients with schizophrenia or schizoaffective disorders. *Diabetes Care* 2006b;29:786-91.
- Colmers IN, Bowker SL, Tjosvold LA, Johnson JA. Insulin use and cancer risk in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Diabetes Metab* 2012;38:485-506.
- Colquitt JL, Picot J, Loveman E, Clegg AJ. Surgery for obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD003641.
- Colucci RA. Bariatric surgery in patients with type 2 diabetes: a viable option. *Postgrad Med* 2011;123:24-33.
- Comaschi M, Demicheli A, Di Pietro C, Bellatreccia A, Mariz S. Effects of pioglitazone in combination with metformin or a sulfonyleurea compared to a fixed-dose combination of metformin and glibenclamide in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2007;9:387-98.
- Currie CJ, Peters JR, Tynan A, Evans M, Heine RJ, Bracco OL, et al. Survival as a function of HbA(1c) in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet* 2010;375:481-9.
- Currie CJ, Poole CD, Evans M, Peters JR, Morgan CL. Mortality and other important diabetes-related outcomes with insulin vs other antihyperglycemic therapies in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:668-77.
- Dalton M, Cameron AJ, Zimmet PZ, Shaw JE, Jolley D, Dunstan DW, et al. Waist circumference, waist-hip ratio and body mass index and their correlation with cardiovascular disease risk factors in Australian adults. *J Intern Med* 2003;254:555-63.
- Darzi A. Quality and the NHS next stage review. *Lancet* 2008;371:1563-4.
- Davies MJ, Heller S, Skinner TC, Campbell MJ, Carey ME, Cradock S, et al. Effectiveness of the diabetes education and self management for ongoing and newly diagnosed (DESMOND) programme for people with newly diagnosed type 2 diabetes: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2008;336:491-5.
- Davis PA, Yokoyama W. Cinnamon intake lowers fasting blood glucose: meta-analysis. *J Med Food* 2011;14:884-9.
- De Grauw WJ, Van de Lisdonk EH, Van Gerwen WH, Van den Hoogen HJ, Van Weel C. Insulin therapy in poorly controlled type 2 diabetic patients: does it affect quality of life? *Br J Gen Pract* 2001;51:527-32.
- De Grauw WJ, Van Gerwen WH, Van de Lisdonk EH, Van den Hoogen HJ, Van den Bosch WJ, Van Weel C. Outcomes of audit-enhanced monitoring of patients with type 2 diabetes. *J Fam Pract* 2002;51:459-64.
- De Hert M, Dekker JM, Wood D, Kahl KG, Holt RI, Moller HJ. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Psychiatry* 2009;24:412-24.
- De Jager J, Kooy A, Lehert P, Wulffele MG, Van der Kolk J, Bets D, et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2010;340:c2181.
- De las Souto-Gallardo M, Bacardi GM, Jimenez CA. Effect of weight loss on metabolic control in people with type 2 diabetes mellitus: systematic review. *Nutr Hosp* 2011;26:1242-9.
- De Vegt F, Dekker JM, Jager A, Hienkens E, Kostense PJ, Stehouwer CD, et al. Relation of impaired fasting and postload glucose with incident type 2 diabetes in a Dutch population: The Hoorn Study. *JAMA* 2001;285:2109-13.
- Deakin T, McShane CE, Cade JE, Williams RD. Group based training for self-management strategies in people with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD003417.
- Decensi A, Puntoni M, Goodwin P, Cazzaniga M, Gennari A, Bonanni B, et al. Metformin and cancer risk in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010;3:1451-61.
- Dekker JM, Girman C, Rhodes T, Nijpels G, Stehouwer CD, Bouter LM, et al. Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn Study. *Circulation* 2005;112:666-73.
- Del Prato S, Nauck M, Duran-Garcia S, Maffei L, Rohwedder K, Theuerkauf A, et al. Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:581-90.
- Den Engelsens C, Gorter KJ, Salome PL, Van den Donk M, Rutten GE. Remission of screen-detected metabolic syndrome and its determinants: an observational study. *BMC Public Health* 2012a;12:778.
- Den Engelsens C, Koekkoek PS, Gorter KJ, Van den Donk M, Salome PL, Rutten GE. High-sensitivity C-reactive protein to detect metabolic syndrome in a centrally obese population: a cross-sectional analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2012b;11:25.

- Den Engelsen C, Van den Donk M, Gorter KJ, Salome PL, Bobbink IW, Rutten GE. Opsporing van het metabool syndroom door mensen zelf hun middelomtrek te laten meten. *Ned Tijdschr Geneesk* 2010;154:A1028.
- Derosa G, Maffioli P, Salvadeo SA, Ferrari I, Gravina A, Mereu R, et al. Direct comparison among oral hypoglycemic agents and their association with insulin resistance evaluated by euglycemic hyperinsulinemic clamp: the 60's study. *Metabolism* 2009;58:1059-66.
- Derosa G, Putignano P, Bossi AC, Bonaventura A, Querci F, Franzetti IG, et al. Exenatide or glimepiride added to metformin on metabolic control and on insulin resistance in type 2 diabetic patients. *Eur J Pharmacol* 2011;666:251-6.
- Derosa G, Maffioli P, Salvadeo SA, Ferrari I, Ragonesi PD, Querci F, et al. Exenatide versus glibenclamide in patients with diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2010;12:233-40.
- 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.
- Diamant M, Nauck MA, Shaginian R, Malone JK, Cleall S, Reaney M, et al. Glucagon-like peptide 1 receptor agonist or bolus insulin with optimized basal insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014;37:2763-73.
- Dijkshoorn H, Uitenbroek DG, Middelkoop BJC. Prevalentie van diabetes mellitus en hart- en vaatziekten onder Turkse, Marokkaanse en autochtone Nederlanders. *Ned.Tijdschr.Geneesk* 2003;147:1362-6.
- Ding S, Du YP, Lin N, Su YY, Yang F, Kong LC, et al. Effect of glucagon-like peptide-1 on major cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2016;222:957-62.
- Dinneen SF, Gerstein HC. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1997;157:1413.
- Dixon JB, Murphy DK, Segel JE, Finkelstein EA. Impact of laparoscopic adjustable gastric banding on type 2 diabetes. *Obes Rev* 2012;13:57-67.
- Donnelly LA, Morris AD, Pearson ER. Adherence in patients transferred from immediate release metformin to a sustained release formulation: a population-based study. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:338-42.
- Dorkhan M, Dencker M, Stagmo M, Groop L. Effect of pioglitazone versus insulin glargine on cardiac size, function, and measures of fluid retention in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2009;8:15.
- Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, 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.
- Dorresteijn JA, Kriegsman DM, Assendelft WJ, Valk GD. Patient education for preventing diabetic foot ulceration. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10:CD001488.
- Drion I, Joosten H, Santing L, Logtenberg SJ, Groenier KH, Lieverse AG, et al. The Cockcroft-Gault: a better predictor of renal function in an overweight and obese diabetic population. *Obes Facts* 2011a;4:393-9.
- Drion I, Joosten H, Van Hateren KJ, Kleefstra N, Krabbe JG, Wetzels JF, et al. Consequenties van leeftijdsgebonden afkappunten voor nierfunctie op de belasting van de eerste- en tweedelijnsgezondheidszorg. *Ned Tijdschr Geneesk* 2011b;155:A3091.
- Drion I, Van Hateren KJ, Joosten H, Alkhalaf A, Groenier KH, Kleefstra N, et al. Chronic kidney disease and mortality risk among older patients with type 2 diabetes mellitus (ZODIAC-24). *Age Ageing* 2012;41:345-50.
- Drouin P. Diamicon MR once daily is effective and well tolerated in type 2 diabetes: a double-blind, randomized, multinational study. *J Diabetes Complications* 2000;14:185-91.
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39.
- Duke SA, Colagiuri S, Colagiuri R. Individual patient education for people with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD005268.
- Dunstan DW, Daly RM, Owen N, Jolley D, Vulikh E, Shaw J, et al. Home-based resistance training is not sufficient to maintain improved glycaemic control following supervised training in older individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:3-9.
- EADV. EADV-richtlijn: 'Het toedienen van insuline met de insulinepen'. Utrecht: EADV, 2017. <http://www.venvndiabeteszorg.nl/kennisbank%20documenten/Kennisbank-open-insulinepen/RLdef%20NW.pdf>.
- Ehrlich SF, Hedderston MM, Feng J, Davenport ER, Gunderson EP, Ferrara A. Change in body mass index between pregnancies and the risk of gestational diabetes in a second pregnancy. *Obstet Gynecol* 2011;117:1323-30.
- El-Agouza I, Abu SA, Sirdah M. The effect of iron deficiency anaemia on the levels of haemoglobin subtypes: possible consequences for clinical diagnosis. *Clin Lab Haematol* 2002;24:285-9.
- Eliashewitz FG, Calvo C, Valbuena H, Ruiz M, Aschner P, Villena J, et al. Therapy in type 2 diabetes: Insulin glargine vs. NPH insulin both in combination with glimepiride. *Arch Med Res* 2006;37:495-501.
- Erdmann E, Harding S, Lam H, Perez A. Ten-year observational follow-up of proactive: a randomized cardiovascular outcomes trial evaluating pioglitazone in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2016;18:266-73.
- Erdmann E, Song E, Spanheimer R, Van Troostenburg De Bruyn AR, Perez A. Observational follow-up of the proactive study: a 6-year update. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:63-74.
- Erpeldinger S, Rehman MB, Berkhout C, Pigache C, Zerbib Y, Regnault F, et al. Efficacy and safety of insulin in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Endocr Disord* 2016;16:39.
- Exalto LG, Whitmer RA, Kappele LJ, Biessels GJ. An update on type 2 diabetes, vascular dementia and Alzheimer's disease. *Exp Gerontol* 2012;47:858-64.

- Faillie JL, Yu OH, Yin H, Hillaire-Buys D, Barkun A, Azoulay L. Association of bile duct and gallbladder diseases with the use of incretin-based drugs in patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA Intern Med* 2016;176:1474-81.
- Folsom AR, Kushi LH, Anderson KE, Mink PJ, Olson JE, Hong CP, et al. Associations of general and abdominal obesity with multiple health outcomes in older women: the Iowa Women's Health Study. *Arch Intern Med* 2000;160:2117-28.
- Fonseca V, Desouza C, Asnani S, Jialal I. Nontraditional risk factors for cardiovascular disease in diabetes. *Endocr Rev* 2004;25:153-75.
- Forouhi NG, Sattar N, Tillin T, McKeigue PM, Chaturvedi N. Do known risk factors explain the higher coronary heart disease mortality in South Asian compared with European men? Prospective follow-up of the Southall and Brent studies, UK. *Diabetologia* 2006;49:2580-8.
- Franz MJ, Powers MA, Leontos C, Holzmeister LA, Kulkarni K, Monk A, et al. The evidence for medical nutrition therapy for type 1 and type 2 diabetes in adults. *J Am Diet Assoc* 2010;110:1852-89.
- Frazer KA, Murray SS, Schork NJ, Topol EJ. Human genetic variation and its contribution to complex traits. *Nat Rev Genet* 2009;10:241-51.
- Fritsche A, Schweitzer MA, Haring HU. 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.
- Fujioka K, Pans M, Joyal S. Glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus switched from twice-daily immediate-release metformin to a once-daily extended-release formulation. *Clin Ther* 2003;25:515-29.
- Funch D, Gydesen H, Tornoe K, Major-Pedersen A, Chan KA. A prospective, claims-based assessment of the risk of pancreatitis and pancreatic cancer with liraglutide compared to other antidiabetic drugs. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:273-5.
- Gallwitz B, Guzman J, Dotta F, Guerci B, Simo R, Basson BR, 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;379:2270-8.
- Gandhi GY, Murad MH, Fujiyoshi A, Mullan RJ, Flynn DN, Elamin MB, et al. Patient-important outcomes in registered diabetes trials. *JAMA* 2008;299:2543-9.
- Gangji AS, Cukierman T, Gerstein HC, Goldsmith CH, Clase CM. A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin. *Diabetes Care* 2007;30:389-94.
- Gao H, Xiao W, Wang C, Zhang J, Yang Y, Yang J, et al. The metabolic effects of once daily extended-release metformin in patients with type 2 diabetes: a multicentre study. *Int J Clin Pract* 2008;62:695-700.
- Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Diaz R, Jung H, Maggioni AP, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367:319-28.
- Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Bigger JT Jr, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
- Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, Ismail-Beigi F, Buse JB, Goff DC Jr, et al. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2011;364:818-28.
- Gezondheidsraad. Screening op type 2 diabetes. 2004/16. 2004. Den Haag, Gezondheidsraad, 2004; publicatie nr 2004/16. 2004. <http://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/0416n.pdf>
- Gezondheidsraad. Richtlijnen goede voeding 2015. Den Haag: Gezondheidsraad, 2015; publicatienr. 2015/24. [https://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/201524\\_richtlijnen\\_goede\\_voeding\\_2015.pdf](https://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/201524_richtlijnen_goede_voeding_2015.pdf)
- Giraldi A, Kristensen E. Sexual dysfunction in women with diabetes mellitus. *J Sex Res* 2010;47:199-211.
- Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296-305.
- Goddijn PP, Meyboom-De Jong B, Feskens EJ, Van Ballegooye E, Bilo HJ. Verschillen tussen patiënten met diabetes mellitus type 2 bij wie wel en bij wie niet wordt overgeschakeld op insulinetherapie in de tweede lijn. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998;142:1023-6.
- Gokhale M, Buse JB, Gray CL, Pate V, Marquis MA, Sturmer T. Dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors and pancreatic cancer: a cohort study. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:1247-56.
- Gorter KJ, Tuytel GH, De Leeuw JR, Van der Bijl JJ, Bensing JM, Rutten GE. Preferences and opinions of patients with Type 2 diabetes on education and self-care: a cross-sectional survey. *Diabet Med* 2010;27:85-91.
- Gorter KJ, Tuytel GJ, De Leeuw RR, Bensing JM, Rutten GE. Opinions of patients with type 2 diabetes about responsibility, setting targets and willingness to take medication. A cross-sectional survey. *Patient Educ Couns* 2011;84:56-61.
- Gorter KJ, Van de Laar FA, Janssen PG, Houweling ST, Rutten GEHM. Diabetes: glycaemic control in type 2 (drug treatments). *BMJ Clin Evid* 2012;10.
- Goudswaard AN, Furlong NJ, Rutten GE, Stolk RP, Valk GD. Insulin monotherapy versus combinations of insulin with oral hypoglycaemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2004a:CD003418.
- Goudswaard AN, Stolk RP, De Valk HW, Rutten GE. Improving glycaemic control in patients with Type 2 diabetes mellitus without insulin therapy. *Diabet Med* 2003;20:540-4.
- Goudswaard AN, Stolk RP, Zuithoff NP, De Valk HW, Rutten GE. Long-term effects of self-management education for patients with type 2 diabetes taking maximal oral hypoglycaemic therapy: a randomized trial in primary care. *Diabet Med* 2004b;21:491-6.

- Goudswaard AN, Stolk RP, Zuithoff P, De Valk HW, Rutten GE. Starting insulin in type 2 diabetes: continue oral hypoglycemic agents? A randomized trial in primary care. *J Fam Pract* 2004c;53:393-9.
- Gough SC, Bhargava A, Jain R, Mersebach H, Rasmussen S, Bergenstal RM. Low-volume insulin degludec 200 units/ml once daily improves glycemic control similarly to insulin glargine with a low risk of hypoglycemia in insulin-naive patients with type 2 diabetes: a 26-week, randomized, controlled, multinational, treat-to-target trial: The begin low volume trial. *Diabetes Care* 2013;36:2536-42.
- Greaves CJ, Brown P, Terry RT, Eiser C, Lings P, Stead JW. Converting to insulin in primary care: an exploration of the needs of practice nurses. *J Adv Nurs* 2003;42:487-96.
- Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:232-42.
- Grover SA, Lowensteyn I, Kaouache M, Marchand S, Coupal L, DeCarolis E, et al. The prevalence of erectile dysfunction in the primary care setting: importance of risk factors for diabetes and vascular disease. *Arch Intern Med* 2006;166:213-9.
- Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2595-600.
- Gulliford MC, Ukoumunne OC. Determinants of glycated haemoglobin in the general population: associations with diet, alcohol and cigarette smoking. *Eur J Clin Nutr* 2001;55:615-23.
- Guo X, Yang Q, Dong J, Liao L, Zhang W, Liu F. Tumour risk with once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes mellitus patients: a systematic review. *Clin Drug Investig* 2016;36:433-41.
- Gupta S, Gupta K, Ravi R, Mehta V, Banerjee S, Joshi S, et al. Pioglitazone and the risk of bladder cancer: an indian retrospective cohort study. *Indian J Endocrinol Metab* 2015;19:639-43.
- Haak T, Tiengo A, Draeger E, Suntum M, Waldhausl W. Lower within-subject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared to nph insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2005;7:56-64.
- Habel LA, Danforth KN, Quesenberry CP, Capra A, Van Den Eeden SK, Weiss NS, et al. Cohort study of insulin glargine and risk of breast, prostate, and colorectal cancer among patients with diabetes. *Diabetes Care* 2013;36:3953-60.
- Hajos TR, Pouwer F, De Groot R, Holleman F, Twisk JW, Diamant M, et al. The longitudinal association between glycaemic control and health-related quality of life following insulin therapy optimisation in type 2 diabetes patients. A prospective observational study in secondary care. *Qual Life Res* 2012;21:1359-65.
- Harrower AD. Comparison of efficacy, secondary failure rate, and complications of sulfonylureas. *J Diabetes Complications* 1994;8:201-3.
- Hartemann-Heurtier A, Halbron M, Golmard JL, Jacqueminet S, Bastard JP, Rouault C, et al. Effects of bed-time insulin versus pioglitazone on abdominal fat accumulation, inflammation and gene expression in adipose tissue in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2009;86:37-43.
- Hartweg J, Perera R, Montori V, Dinneen S, Neil HA, Farmer A. Omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD003205.
- Hassan MH, Abd-Allah GM. Effects of metformin plus gliclazide versus metformin plus glimepiride on cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus. *Pak J Pharm Sci* 2015;28:1723-30.
- Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet* 2000;355:253-9.
- Heinrich E, Candel MJ, Schaper NC, De Vries NK. Effect evaluation of a Motivational Interviewing based counselling strategy in diabetes care. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;90:270-8.
- Hemmingsen B, Christensen LL, Wetterslev J, Vaag A, Gluud C, Lund SS, et al. Comparison of metformin and insulin versus insulin alone for type 2 diabetes: systematic review of randomised clinical trials with meta-analyses and trial sequential analyses. *BMJ* 2012;344:e1771.
- Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, Vaag A, Almdal T, Hemmingsen C, et al. Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 2011;343:d6898.
- Hermanns N, Kulzer B, Kohlmann T, Jacob S, Landgraf W, Theobald K, et al. Treatment satisfaction and quality-of-life between type 2 diabetes patients initiating long- vs. intermediate-acting basal insulin therapy in combination with oral hypoglycemic agents: a randomized, prospective, crossover, open clinical trial. *Health Qual Life Outcomes* 2015;13:77.
- Hermansen K, Davies M, Derezinski T, Martinez Ravn G, Clauson P, Home P. A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with nph insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:1269-74.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89.
- Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al.; EXSCEL Study Group. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:1228-39.
- Home PD, Bolli GB, Mathieu C, Deerochanawong C, Landgraf W, Candelas C, et al. Modulation of insulin dose titration using a hypoglycaemia-sensitive algorithm: insulin glargine versus neutral protamine hagedorn insulin in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:15-22.
- Hoogeveen EK, Kostense PJ, Eysink PE, Polak BC, Beks PJ, Jakobs C, et al. Hyperhomocysteinemia is associated with the presence of retinopathy in type 2 diabetes mellitus: the Hoorn study. *Arch Intern Med* 2000;160:2984-90.
- Houweling ST, Timmerman GJ, Hoogstraten MF, Ubink-Veltmaat LJ, Verhoeven S, Bilo HJ. Aanbevelingen voor het instellen en aanpassen van insulinetherapie bij diabetes mellitus type 2. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002;146:1823-7.



- Houweling ST, Kleefstra N, Van Ballegooie E, Miedema K, Rischen R, Heeg JE. Diagnostiek van diabetes mellitus: beperkte plaats voor draagbare glucosemeters. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2005;149:694-7.
- Hsia SH. Insulin glargine compared to nph among insulin-naive, u.S. Inner city, ethnic minority type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;91:293-9.
- Hsu PF, Sung SH, Cheng HM, Yeh JS, Liu WL, Chan WL, et al. Association of Clinical Symptomatic Hypoglycemia With Cardiovascular Events and Total Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus: A nationwide population-based study. *Diabetes Care* 2012.
- Hu G, Lindstrom J, Valle TT, Eriksson JG, Jousilahti P, Silventoinen K, et al. Physical activity, body mass index, and risk of type 2 diabetes in patients with normal or impaired glucose regulation. *Arch Intern Med* 2004;164:892-6.
- Huang ES, Liu JY, Moffet HH, John PM, Karter AJ. Glycemic control, complications, and death in older diabetic patients: the diabetes and aging study. *Diabetes Care* 2011;34:1329-36.
- Hunsberger M, Rosenberg KD, Donatelle RJ. Racial/ethnic disparities in gestational diabetes mellitus: findings from a population-based survey. *Womens Health Issues* 2010;20:323-8.
- Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 2006;332:73-8.
- InEen. Transparante ketenzorg diabetes mellitus, copd en vrm rapportage zorggroepen over 2013. Op weg naar genuanceerde rapportage van zorg (2014). <https://ineen.nl/assets/files/assets/uploads/Rapport-transparante-Ketenzorg-2013.pdf>.
- Jacobs-Van der Bruggen MA, Van Baal PH, Hoogenveen RT, Feenstra TL, Briggs AH, Lawson K, et al. Cost-effectiveness of lifestyle modification in diabetic patients. *Diabetes Care* 2009;32:1453-8.
- Janssen PG, Gorter KJ, Stolk RP, Rutten GE. Low yield of population-based screening for Type 2 diabetes in the Netherlands: the ADDITION Netherlands study. *Fam Pract* 2007;24:555-61.
- Janssen PG, Gorter KJ, Stolk RP, Akarsubasi M, Rutten GE. Three years follow-up of screen-detected diabetic and non-diabetic subjects: who is better off? The ADDITION Netherlands study. *BMC Fam Pract* 2008;9:67.
- Jil M, Rajnikant M, Richard D, Iskandar I. The effects of dual-therapy intensification with insulin or dipeptidylpeptidase-4 inhibitor on cardiovascular events and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diab Vasc Dis Res* 2017;14:295-303.
- Jin SM, Song SO, Jung CH, Chang JS, Suh S, Kang SM, et al. Risk of bladder cancer among patients with diabetes treated with a 15 mg pioglitazone dose in korea: a multi-center retrospective cohort study. *J Korean Med Sci* 2014;29:238-42.
- Johnsen SP, Monster TB, Olsen ML, Thisted H, McLaughlin JK, Sorensen HT, et al. Risk and short-term prognosis of myocardial infarction among users of antidiabetic drugs. *Am J Ther* 2006;13:134-40.
- Johnson JA, Bowker SL. Intensive glycaemic control and cancer risk in type 2 diabetes: a meta-analysis of major trials. *Diabetologia* 2011;54:25-31.
- Johnson M, Jones R, Freeman C, Woods HB, Gillett M, Goyder E, et al. Can diabetes prevention programmes be translated effectively into real-world settings and still deliver improved outcomes? A synthesis of evidence. *Diabet Med* 2013;30:3-15.
- Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:2289-304.
- Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. *Diabetologia* 2003;46:3-19.
- Kaput J, Dawson K. Complexity of type 2 diabetes mellitus data sets emerging from nutrigenomic research: a case for dimensionality reduction? *Mutat Res* 2007;622:19-32.
- Kemperman FA, Krediet RT, Arisz L. Formula-derived prediction of the glomerular filtration rate from plasma creatinine concentration. *Nephron* 2002;91:547-58.
- Kennedy A, Bower P, Reeves D, Blakeman T, Bowen R, Chew-Graham C, et al. Implementation of self management support for long term conditions in routine primary care settings: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2013;346:f2882.
- Khunti K, Gray LJ, Skinner T, Carey ME, Realf K, Dallosso H, et al. Effectiveness of a diabetes education and self management programme (DESMOND) for people with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: three year follow-up of a cluster randomised controlled trial in primary care. *BMJ* 2012;344:e2333.
- Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2002;25:1862-8.
- Kim C, Liu T, Valdez R, Beckles GL. Does frank diabetes in first-degree relatives of a pregnant woman affect the likelihood of her developing gestational diabetes mellitus or nongestational diabetes? *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:576.
- Kirk JK, Graves DE, Craven TE, Lipkin EW, Austin M, Margolis KL. Restricted-carbohydrate diets in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *J Am Diet Assoc* 2008;108:91-100.
- Kleefstra N, Houweling ST, Jansman FG, Groenier KH, Gans RO, Meyboom-de Jong B, et al. Chromium treatment has no effect in patients with poorly controlled, insulin-treated type 2 diabetes in an obese Western population: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2006;29:521-5.
- Kleefstra N, Houweling ST, Bakker SJ, Verhoeven S, Gans RO, Meyboom-de Jong B, et al. Chromium treatment has no effect in patients with type 2 diabetes in a Western population: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2007;30:1092-6.

- Kleefstra N, Landman GW, Houweling ST, Ubink-Veltmaat LJ, Logtenberg SJ, Meyboom-de Jong B, et al. Prediction of mortality in type 2 diabetes from health-related quality of life (ZODIAC-4). *Diabetes Care* 2008;31:932-3.
- Klein Woolthuis EP, De Grauw WJ, Van Gerwen WH, Van den Hoogen HJ, Van de Lisdonk EH, Metsemakers JF, et al. Yield of opportunistic targeted screening for type 2 diabetes in primary care: the diabscreen study. *Ann Fam Med* 2009;7:422-30.
- Klein Woolthuis EP, De Grauw WJ, Van Keeken SM, Akkermans RP, Van de Lisdonk EH, Metsemakers JF, et al. Vascular outcomes in patients with screen-detected or clinically diagnosed type 2 diabetes: Diabscreen study follow-up. *Ann Fam Med* 2013;11:20-7.
- Klungel OH, Grobbee DE, De Boer A. Het onderbouwd voorschrijven van antihypertensiva bij hypertensie. *GeBu* 2005;39:13-24.
- Knapen LM, Van Dalem J, Keulemans YC, Van Erp NP, Bazelier MT, De Bruin ML, et al. Use of incretin agents and risk of pancreatic cancer: a population-based cohort study. *Diabetes Obes Metab* 2016;18:258-65.
- KNMP. Informatorium medicamentorum (2017). Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie, 2017.
- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
- Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, Christophi CA, Hoffman HJ, Brenneman AT, et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* 2009;374:1677-86.
- Kobberling J, Tillil H. Genetic and nutritional factors in the etiology and pathogenesis of diabetes mellitus. *World Rev Nutr Diet* 1990;63:102-15.
- Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Sato M, et al. Influence of fat and carbohydrate proportions on the metabolic profile in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2009;32:959-65.
- Koekkoek PS, Ruis C, Van den Donk M, Biessels GJ, Gorter KJ, Kappelle LJ, et al. Intensive multifactorial treatment and cognitive functioning in screen-detected type 2 diabetes--the ADDITION-Netherlands study: a cluster-randomized trial. *J Neurol Sci* 2012;314:71-7.
- Koekkoek PS, Rutten GE, Ruis C, Reijmer YD, Van den Berg E, Gorter KJ, et al. Mild depressive symptoms do not influence cognitive functioning in patients with type 2 diabetes. *Psychoneuroendocrinology* 2013;38:376-86.
- Kongwatharapong J, Dilokthornsakul P, Nathisuwan S, Phrommintikul A, Chaiyakunapruk N. Effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on heart failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol* 2016;211:88-95.
- Kooy A, De Jager J, Lehert P, Bets D, Wulffele MG, Donker AJ, et al. Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2009;169:616-25.
- Korhonen P, Heintjes EM, Williams R, Hoti F, Christopher S, Majak M, et al. Pioglitazone use and risk of bladder cancer in patients with type 2 diabetes: retrospective cohort study using datasets from four european countries. *BMJ* 2016;354:i3903.
- Kos E, Liszek MJ, Emanuele MA, Durazo-Arvizu R, Camacho P. Effect of metformin therapy on vitamin D and vitamin B(1) (2) levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2012;18:179-84.
- Kostev K, Rathmann W. Diabetic retinopathy at diagnosis of type 2 diabetes in the UK: a database analysis. *Diabetologia* 2013;56:109-11.
- Kowall B, Rathmann W, Kostev K. Are sulfonylurea and insulin therapies associated with a larger risk of cancer than metformin therapy? A retrospective database analysis. *Diabetes Care* 2015;38:59-65.
- Kral JG. ABC of obesity. Management: Part III--surgery. *BMJ* 2006;333:900-3.
- Kramer CK, Araneta MR, Barrett-Connor E. A1C and diabetes diagnosis: The Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care* 2010;33:101-3.
- Kuo HW, Tiao MM, Ho SC, Yang CY. Pioglitazone use and the risk of bladder cancer. *Kaohsiung J Med Sci* 2014;30:94-7.
- Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, NDF, NIV. Richtlijn Diabetische voet (2006a). CBO. <https://www.diabetespodotherapeut.nl/wp-content/uploads/2013/07/Richtlijn-NIV.pdf>.
- Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, NOG. Richtlijn Diabetische retinopathie, richtlijnen screening, diagnostiek en behandeling (2006b). <https://www.optometrie.nl/serverspecific/default/images/File/Richtlijnen/Richtlijn%20Diabetische%20retinopathie.pdf>.
- Laferrere B. Diabetes remission after bariatric surgery: is it just the incretins? *Int J Obes (Lond)* 2011;35 Suppl 3:S22-S25.
- Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002;288:2709-16.
- Landman GW, Kleefstra N, Van Hateren KJ, Groenier KH, Gans RO, Bilo HJ. Metformin associated with lower cancer mortality in type 2 diabetes: ZODIAC-16. *Diabetes Care* 2010a;33:322-6.
- Landman GW, Van Hateren KJ, Kleefstra N, Groenier KH, Gans RO, Bilo HJ. Health-related quality of life and mortality in a general and elderly population of patients with type 2 diabetes (ZODIAC-18). *Diabetes Care* 2010b;33:2378-82.
- Landman GW, Van Hateren KJ, Kleefstra N, Groenier KH, Gans RO, Bilo HJ. The relationship between glycaemic control and mortality in patients with type 2 diabetes in general practice (ZODIAC-11). *Br J Gen Pract* 2010c;60:172-5.
- Lasserson DS, Glasziou P, Perera R, Holman RR, Farmer AJ. Optimal insulin regimens in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *Diabetologia* 2009;52:1990-2000.
- Lean ME, Han TS, Seidell JC. Impairment of health and quality of life in people with large waist circumference. *Lancet* 1998;351:853-6.

- Leiter LA, Langslet G, Vijapurkar U, Davies MJ, Canovatchel W. Simultaneous reduction in both hba1c and body weight with canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes on metformin. *Diabetes Ther* 2016;7:269-78.
- Leiter LA, Yoon KH, Arias P, Langslet G, Xie J, Balis DA, et al. Canagliflozin provides durable glyceic improvements and body weight reduction over 104 weeks versus glimepiride in patients with type 2 diabetes on metformin: a randomized, double-blind, phase 3 study. *Diabetes Care* 2015;38:355-64.
- Levy J, Cobas RA, Gomes MB. Assessment of efficacy and tolerability of once-daily extended release metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr* 2010;2:16.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-60.
- Lewis JD, Habel L, Quesenberry C, Mamtani R, Peng T, Bilker WB, et al. Proteinuria testing among patients with diabetes mellitus is associated with bladder cancer diagnosis: potential for unmeasured confounding in studies of pioglitazone and bladder cancer. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014;23:636-45.
- Li L, Shen J, Bala MM, Busse JW, Ebrahim S, Vandvik PO, et al. Incretin treatment and risk of pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised studies. *BMJ* 2014;348:g2366.
- Li L, Li S, Deng K, Liu J, Vandvik PO, Zhao P, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of heart failure in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomised and observational studies. *BMJ* 2016a;352:i610.
- Li L, Li S, Liu J, Deng K, Busse JW, Vandvik PO, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and heart failure in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomized and observational studies. *BMC Cardiovasc Disord* 2016b;16:91.
- Liao HW, Saver JL, Wu YL, Chen TH, Lee M, Ovbiagele B. Pioglitazone and cardiovascular outcomes in patients with insulin resistance, pre-diabetes and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2017;7:e013927.
- Lin EH, Rutter CM, Katon W, Heckbert SR, Ciechanowski P, Oliver MM, et al. Depression and advanced complications of diabetes: a prospective cohort study. *Diabetes Care* 2010;33:264-9.
- Lipska KJ, Krumholz H, Soones T, Lee SJ. Polypharmacy in the aging patient: a review of glyceic control in older adults with type 2 diabetes. *JAMA* 2016;315:1034-45.
- Little P, Dorward M, Gralton S, Hammerton L, Pillinger J, White P, et al. A randomised controlled trial of three pragmatic approaches to initiate increased physical activity in sedentary patients with risk factors for cardiovascular disease. *Br J Gen Pract* 2004;54:189-95.
- Little RR, Roberts WL. A review of variant hemoglobins interfering with hemoglobin A1c measurement. *J Diabetes Sci Technol* 2009;3:446-51.
- Little RR, Rohlfing CL, Tennill AL, Connolly S, Hanson S. Effects of sample storage conditions on glycated hemoglobin measurement: evaluation of five different high performance liquid chromatography methods. *Diabetes Technol Ther* 2007;9:36-42.
- Looijmans-Van den Akker I, Verheij TJ, Buskens E, Nichol KL, Rutten GE, Hak E. Clinical effectiveness of first and repeat influenza vaccination in adult and elderly diabetic patients. *Diabetes Care* 2006;29:1771-6.
- Lotti F, Corona G, Degli IS, Filimberti E, Scognamiglio V, Vignozzi L, et al. Seminal, ultrasound and psychobiological parameters correlate with metabolic syndrome in male members of infertile couples. *Andrology* 2013;1:229-39.
- Lozano-Ortega G, Goring S, Bennett HA, Bergenheim K, Sternhufvud C, Mukherjee J. Network meta-analysis of treatments for type 2 diabetes mellitus following failure with metformin plus sulfonylurea. *Curr Med Res Opin* 2016:1-10.
- Lu CH, Chang CC, Chuang LM, Wang CY, Jiang YD, Wu HP. Double-blind, randomized, multicentre study of the efficacy and safety of gliclazide-modified release in the treatment of Chinese type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes Metab* 2006;8:184-91.
- Luijckx H, Schermer T, Bor H, Van Weel C, Lagro-Janssen T, Biermans M, et al. Prevalence and incidence density rates of chronic comorbidity in type 2 diabetes patients: an exploratory cohort study. *BMC Med* 2012;10:128.
- Lutgers HL, Gerrits EG, Sluiter WJ, Ubink-Veltmaat LJ, Landman GW, Links TP, et al. Life expectancy in a large cohort of type 2 diabetes patients treated in primary care (ZODIAC-10). *PLoS One* 2009;4:e6817.
- Maassen JA, Lemkes HH, Losekoot M. Van gen naar ziekte; 'maturity-onset diabetes of the young' (MODY), monogenetisch overervende vormen van diabetes mellitus. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;145:1352-3.
- Mabilleau G, Mieczkowska A, Chappard D. Use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and bone fractures: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Diabetes* 2014;6:260-6.
- Mackenzie TA, Zaha R, Smith J, Karagas MR, Morden NE. Diabetes pharmacotherapies and bladder cancer: a medicare epidemiologic study. *Diabetes Ther* 2016;7:61-73.
- Maffioli P, Fogari E, D'Angelo A, Perrone T, Derosa G. Ultrasonography modifications of visceral and subcutaneous adipose tissue after pioglitazone or glibenclamide therapy combined with rosuvastatin in type 2 diabetic patients not well controlled by metformin. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25:1113-22.
- Maggard MA, Shugarman LR, Suttorp M, Maglione M, Sugerman HJ, Livingston EH, et al. Meta-analysis: surgical treatment of obesity. *Ann Intern Med* 2005;142:547-59.
- Maggard-Gibbons M, Maglione M, Livhits M, Ewing B, Maher AR, Hu J, et al. Bariatric surgery for weight loss and glyceic control in nonmorbidly obese adults with diabetes: a systematic review. *JAMA* 2013;309:2250-61.
- Malavige LS, Levy JC. Erectile dysfunction in diabetes mellitus. *J Sex Med* 2009;6:1232-47.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016a;375:311-22.

- Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016b;375:1834-44.
- Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, et al.; DEVOTE Study Group. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:723-32.
- Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, Wilson LM, Suarez-Cuervo C, Berger Z, et al. Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016;164:740-51.
- Massi Benedetti M, Humburg E, Dressler A, Ziemer M. 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;35:189-96.
- Mathieu C, Rodbard HW, Cariou B, Handelsman Y, Philis-Tsimikas A, Ocampo Francisco AM, et al. A comparison of adding liraglutide versus a single daily dose of insulin aspart to insulin degludec in subjects with type 2 diabetes (begin: Victoza add-on). *Diabetes Obes Metab* 2014;16:636-44.
- McCrimmon RJ, Ryan CM, Frier BM. Diabetes and cognitive dysfunction. *Lancet* 2012;379:2291-9.
- McDonagh M, Peterson K, Carson S, Fu R, Thakurta S. Drug Class Review: Atypical Antipsychotic Drugs. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK50583/>.
- McGovern A, Feher M, Munro N, De Lusignan S. Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor: comparing trial data and real-world use. *Diabetes Ther* 2017;8:365-76.
- Medicijnbalans.nl. Insuline glargine 300 e/ml (toujeo ®) (2017). <https://medicijnbalans.nl/medicijnroepen/langwerkende-insulines/medicijnen/51112>.
- Meigs JB, Hu FB, Rifai N, Manson JE. Biomarkers of endothelial dysfunction and risk of type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2004;291:1978-86.
- Meneghini L, Atkin SL, Gough SC, Raz I, Blonde L, Shestakova M, et al. The efficacy and safety of insulin degludec given in variable once-daily dosing intervals compared with insulin glargine and insulin degludec dosed at the same time daily: a 26-week, randomized, open-label, parallel-group, treat-to-target trial in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013;36:858-64.
- Mingrone G, Panunzi S, De GA, Guidone C, Iaconelli A, Leccesi L, et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;366:1577-85.
- Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW, et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000;321:1440-4.
- Mogensen UM, Andersson C, Fosbol EL, Schramm TK, Vaag A, Scheller NM, et al. Cardiovascular safety of combination therapies with incretin-based drugs and metformin compared with a combination of metformin and sulphonylurea in type 2 diabetes mellitus--a retrospective nationwide study. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:1001-8.
- Monami M, Balzi D, Lamanna C, Barchielli A, Masotti G, Buiatti E, et al. Are sulphonylureas all the same? A cohort study on cardiovascular and cancer-related mortality. *Diabetes Metab Res Rev* 2007;23:479-84.
- Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Effects of sgl-2 inhibitors on mortality and cardiovascular events: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol* 2017a;54:19-36.
- Monami M, Nreu B, Scatena A, Cresci B, Andreozzi F, Sesti G, et al. Safety issues with glucagon-like peptide-1 receptor agonists: pancreatitis, pancreatic cancer, and cholelithiasis. Data from randomised controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2017b.
- Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1113-32.
- Muller LM, Gorter KJ, Hak E, Goudzwaard WL, Schellevis FG, Hoepelman AI, et al. Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Infect Dis* 2005;41:281-8.
- Nabuurs-Franssen MH, Houben AJ, Tooke JE, Schaper NC. The effect of polyneuropathy on foot microcirculation in Type II diabetes. *Diabetologia* 2002;45:1164-71.
- Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, Duran-Garcia S, Rohwedder K, Elze M, et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. *Diabetes Care* 2011;34:2015-22.
- Nauck MA, Del Prato S, Duran-Garcia S, Rohwedder K, Langkilde AM, Sugg J, et al. Durability of glycaemic efficacy over 2 years with dapagliflozin versus glipizide as add-on therapies in patients whose type 2 diabetes mellitus is inadequately controlled with metformin. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:1111-20.
- Naushahi MJ, De Grauw WJ, Avery AJ, Van Gerwen WH, Van de Lisdonk EH, Van Weel C. Risk factors for development of impaired renal function in Type 2 diabetes mellitus patients in primary care. *Diabet Med* 2004;21:1096-101.
- Neal B, Perkovic V, De Zeeuw D, Mahaffey KW, Fulcher G, Stein P, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of the canagliflozin cardiovascular assessment study (canvas)--a randomized placebo-controlled trial. *Am Heart J* 2013;166:217-23.e11.
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-57.
- Nederlandse Diabetes Federatie. Sport en bewegen bij diabetes mellitus. Leusden: Nederlandse Diabetes Federatie, 2000.
- Nederlandse Diabetes Federatie. NDF Zorgstandaard. Transparantie en kwaliteit van diabeteszorg voor mensen met diabetes type 2 (2007). Nederlandse Diabetes Federatie. <https://www.eerstelijnsprotocollen.nl/dynmedia/7a46b9441dd54ba265a71252cdf65863>.

- Nederlandse Vereniging voor Neurologie, Nederlandse Vereniging voor Klinische Neurofysiologie. Richtlijn Polyneuropathie (2005). [https://www.neurologie.nl/uploads/136/87/richtlijnen\\_-\\_polyneuropathie.pdf](https://www.neurologie.nl/uploads/136/87/richtlijnen_-_polyneuropathie.pdf).
- Nefs G, Pouwer F, Denollet J, Pop V. The course of depressive symptoms in primary care patients with type 2 diabetes: results from the Diabetes, Depression, Type D Personality Zuidoost-Brabant (DiaDDZoB) Study. *Diabetologia* 2012;55:608-16.
- Nesto RW, Bell D, Bonow RO, Fonseca V, Grundy SM, Horton ES, et al. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. October 7, 2003. *Circulation* 2003;108:2941-8.
- Nijpels G, Popp-Snijders C, Kostense PJ, Bouter LM, Heine RJ. Fasting proinsulin and 2-h post-load glucose levels predict the conversion to NIDDM in subjects with impaired glucose tolerance: the Hoorn Study. *Diabetologia* 1996;39:113-8.
- Nijpels G, Serree MJ, Dekker JM, Heine RJ. Zelfcontrole door patiënten met diabetes mellitus type 2, een jaar na aanvang: gebruikersfouten bij een kwart. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003;147:1068-70.
- NIV. Diabetes mellitus type 2 in de tweede lijn (2018a). [https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/diabetes\\_mellitus\\_type\\_2\\_in\\_de\\_tweede\\_lijn/startpagina\\_bij\\_dm2\\_in\\_de\\_tweede\\_lijn.html#verantwoording](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/diabetes_mellitus_type_2_in_de_tweede_lijn/startpagina_bij_dm2_in_de_tweede_lijn.html#verantwoording).
- NIV. Richtlijn diabetische retinopathie (2018b). [https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/diabetische\\_retinopathie/screening\\_op\\_diabetische\\_retinopathie.html](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/diabetische_retinopathie/screening_op_diabetische_retinopathie.html).
- Nogueira KC, Furtado M, Fukui RT, Correia MR, Dos Santos RF, Andrade JL, et al. Left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes treated with a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor- a pilot study. *Diabetol Metab Syndr* 2014;6:103.
- Norris SL, Engelgau MM, Narayan KM. Effectiveness of self-management training in type 2 diabetes: a systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2001;24:561-87.
- Norris SL, Kansagara D, Bougatsos C, Fu R. Screening adults for type 2 diabetes: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2008;148:855-68.
- Noto H, Goto A, Tsujimoto T, Noda M. Cancer risk in diabetic patients treated with metformin: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012;7:e33411.
- NVOG. Richtlijn 'Diabetes mellitus en zwangerschap'. Utrecht: NVOG, 2010. <http://www.zorgstandaarddiabetes.nl/wp-content/uploads/2013/04/Richtlijns-Diabetes-mellitus-en-zwangerschap.pdf>.
- Nystrom T, Bodegard J, Nathanson D, Thuresson M, Norhammar A, Eriksson JW. Second line initiation of insulin compared with dpp-4 inhibitors after metformin monotherapy is associated with increased risk of all-cause mortality, cardiovascular events, and severe hypoglycemia. *Diabetes Res Clin Pract* 2017;123:199-208.
- Olafsdottir E, Stefansson E. Biennial eye screening in patients with diabetes without retinopathy: 10-year experience. *Br J Ophthalmol* 2007;91:1599-601.
- Onishi Y, Iwamoto Y, Yoo SJ, Clauson P, Tamer SC, Park S. Insulin degludec compared with insulin glargine in insulin-naive patients with type 2 diabetes: a 26-week, randomized, controlled, pan-asian, treat-to-target trial. *J Diabetes Investig* 2013;4:605-12.
- Orth SR, Hallan SI. Smoking: a risk factor for progression of chronic kidney disease and for cardiovascular morbidity and mortality in renal patients--absence of evidence or evidence of absence? *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:226-36.
- Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A, Johnson DW, Tonelli M, Craig JC, et al. Comparison of clinical outcomes and adverse events associated with glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *JAMA* 2016;316:313-24.
- Pan C, Gross JL, Yang W, Lv X, Sun L, Hansen CT, et al. A multinational, randomized, open-label, treat-to-target trial comparing insulin degludec and insulin glargine in insulin-naive patients with type 2 diabetes mellitus. *Drugs R D* 2016;16:239-49.
- Pan CY, Sinnassamy P, Chung KD, Kim KW. Insulin glargine versus nph insulin therapy in asian type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;76:111-8.
- Pani LN, Korenda L, Meigs JB, Driver C, Chamany S, Fox CS, et al. Effect of aging on A1C levels in individuals without diabetes: evidence from the Framingham Offspring Study and the National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2004. *Diabetes Care* 2008;31:1991-6.
- Park CY, Kang JG, Chon S, Noh J, Oh SJ, Lee CB, et al. Comparison between the therapeutic effect of metformin, glimepiride and their combination as an add-on treatment to insulin glargine in uncontrolled patients with type 2 diabetes. *PLoS One* 2014;9:e87799.
- Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870-8.
- Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
- Patel CA, Bailey RA, Vijapurkar U, Meiningner G, Blonde L. A posthoc analysis of the comparative efficacy of canagliflozin and glimepiride in the attainment of type 2 diabetes-related quality measures. *BMC Health Serv Res* 2016;16:356.
- Patja K, Jousilahti P, Hu G, Valle T, Qiao Q, Tuomilehto J. Effects of smoking, obesity and physical activity on the risk of type 2 diabetes in middle-aged Finnish men and women. *J Intern Med* 2005;258:356-62.

- Paul SK, Klein K, Maggs D, Best JH. The association of the treatment with glucagon-like peptide-1 receptor agonist exenatide or insulin with cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a retrospective observational study. *Cardiovasc Diabetol* 2015;14:10.
- Peeters PJ, Bazelier MT, Leufkens HG, Auvinen A, Van Staa TP, De Vries F, et al. Insulin glargine use and breast cancer risk: associations with cumulative exposure. *Acta Oncol* 2016;55:851-8.
- Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Kober LV, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:2247-57.
- Pfutzner A, Schondorf T, Tschöpe D, Lobmann R, Merke J, Müller J, 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.
- Phe V, Roupert M. Erectile dysfunction and diabetes: a review of the current evidence-based medicine and a synthesis of the main available therapies. *Diabetes Metab* 2012;38:1-13.
- Pladevall M, Riera-Guardia N, Margulis AV, Varas-Lorenzo C, Calingaert B, Perez-Gutthann S. Cardiovascular risk associated with the use of glitazones, metformin and sulfonylureas: meta-analysis of published observational studies. *BMC Cardiovasc Disord* 2016;16:14.
- Polonsky KS, Sturis J, Bell GI. Seminars in Medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. Non-insulin-dependent diabetes mellitus - a genetically programmed failure of the beta cell to compensate for insulin resistance. *N Engl J Med* 1996;334:777-83.
- Polonsky WH, Hajos TR, Dain MP, Snoek FJ. Are patients with type 2 diabetes reluctant to start insulin therapy? An examination of the scope and underpinnings of psychological insulin resistance in a large, international population. *Curr Med Res Opin* 2011;27:1169-74.
- Poos MJJC, Gommer AM. Beschrijving gebruikte bronnen. In: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. RIVM. <http://www.nationaalkompas.nl/gezondheid-en-ziekte/ziekten-en-aandoeningen/zenuwstelsel-en-zintuigen/gezichtsstoornissen/bronnen/11-12-2006>.
- Pozzilli P, Di Mario U. Autoimmune diabetes not requiring insulin at diagnosis (latent autoimmune diabetes of the adult): definition, characterization, and potential prevention. *Diabetes Care* 2001;24:1460-7.
- Rahbar S, Blumenfeld O, Ranney HM. Studies of an unusual haemoglobin in patients with diabetes mellitus. *Biochem Biophys Res Commun* 1969;36:838-43.
- Rani PK, Raman R, Rachapalli SR, Pal SS, Kulothungan V, Sharma T. Prevalence and risk factors for severity of diabetic neuropathy in type 2 diabetes mellitus. *Indian J Med Sci* 2010;64:51-7.
- Ravid M, Lang R, Rachmani R, Lishner M. Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A 7-year follow-up study. *Arch Intern Med* 1996;156:286-9.
- Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
- Rehman MB, Tudrej BV, Soustre J, Buisson M, Archambault P, Pouchain D, et al. Efficacy and safety of DPP-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes: Meta-analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *Diabetes Metab* 2017;43:48-58.
- Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch CL. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD006739.
- Ridderstråle M, Andersen KR, Zeller C, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:691-700.
- Riddle MC, 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.
- Riddle MC. Counterpoint: Intensive glucose control and mortality in ACCORD--still looking for clues. *Diabetes Care* 2010;33:2722-4.
- RIVM. Diabetes in Nederland. Omvang, risicofactoren en gevolgen, nu en in de toekomst (2007). Bilthoven:RIVM. <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/260322001.pdf>.
- Robertson RP, Harmon J, Tran PO, Poitout V. Beta-cell glucose toxicity, lipotoxicity, and chronic oxidative stress in type 2 diabetes. *Diabetes* 2004;53 Suppl 1:S119-S124.
- Romero R, Salinas I, Lucas A, Abad E, Reverter JL, Johnston S, et al. Renal function changes in microalbuminuric normotensive type II diabetic patients treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Diabetes Care* 1993;16:597-600.
- Rosenstock J, Schwartz SL, Clark CM, Jr., Park GD, Donley DW, Edwards MB. Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28-week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin. *Diabetes Care* 2001;24:631-6.
- Rosenstock J, Fonseca V, McGill JB, Riddle M, Halle JP, Hramiak I, et al. Similar risk of malignancy with insulin glargine and neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in patients with type 2 diabetes: findings from a 5 year randomised, open-label study. *Diabetologia* 2009;52:1971-3.
- Rosenstock J, Fonseca VA, Gross JL, Ratner RE, Ahren B, Chow FC, et al. Advancing basal insulin replacement in type 2 diabetes inadequately controlled with insulin glargine plus oral agents: a comparison of adding albiglutide, a weekly GLP-1 receptor agonist, versus thrice-daily prandial insulin lispro. *Diabetes Care* 2014;37:2317-25.
- Rosenstock J, Guerci B, Hanefeld M, Gentile S, Aronson R, Tinahones FJ, et al. Prandial options to advance basal insulin glargine therapy: testing lixisenatide plus basal insulin versus insulin glulisine either as basal-plus or basal-bolus in type 2 diabetes: The getgoal duo-2 trial. *Diabetes Care* 2016;39:1318-28.
- Ruis C, Biessels GJ, Gorter KJ, Van den Donk M, Kappelle LJ, Rutten GE. Cognition in the early stage of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1261-5.
- Rutherford D, Collier A. Sexual dysfunction in women with diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol* 2005;21:189-92.

- Rutte A, van Splunter MM, van der Heijden AA, Welschen LM, Elders PJ, Dekker JM, et al. Prevalence and correlates of sexual dysfunction in men and women with Type 2 Diabetes. *J Sex Marital Ther.* 2015;41(6):680-90.
- Sacerdote C, Ricceri F, Rolandsson O, Baldi I, Chirilaque MD, Feskens E, et al. Lower educational level is a predictor of incident type 2 diabetes in European countries: The EPIC-InterAct study. *Int J Epidemiol* 2012.
- Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A, Ausejo M, Roque M, Moher D. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD002966.
- Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003;163:2594-602.
- Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD002967.
- Salti I, Benard E, Detournay B, Bianchi-Biscay M, Le Brigand C, Voinet C, et al. A population-based study of diabetes and its characteristics during the fasting month of Ramadan in 13 countries: results of the epidemiology of diabetes and Ramadan 1422/2001 (EPIDIAR) study. *Diabetes Care* 2004;27:2306-11.
- Sandbaek A, Griffin SJ, Sharp SJ, Simmons RK, Borch-Johnsen K, Rutten GE, et al. Effect of early multifactorial therapy compared with routine care on microvascular outcomes at 5 years in people with screen-detected diabetes: a randomized controlled trial: the ADDITION-Europe Study. *Diabetes Care* 2014;37:2015-23.
- Sano T, Hotta N, Kawamura T, Matsumae H, Chaya S, Sasaki H, et al. Effects of long-term enalapril treatment on persistent microalbuminuria in normotensive type 2 diabetic patients: results of a 4-year, prospective, randomized study. *Diabet Med* 1996;13:120-4.
- Schaper NC, Apelqvist J, Bakker K. Reducing lower leg amputations in diabetes: a challenge for patients, healthcare providers and the healthcare system. *Diabetologia* 2012;55:1869-72.
- Schaper NC, Nabuurs-Franssen MH. The diabetic foot: pathogenesis and clinical evaluation. *Semin Vasc Med* 2002;2:221-8.
- Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, Brethauer SA, Kirwan JP, Pothier CE, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012;366:1567-76.
- Schernthaner G, Grimaldi A, Di Mario U, Drzewoski J, Kempler P, Kvapil M, et al. GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest* 2004;34:535-42.
- Schoepf D, Potluri R, Uppal H, Natalwala A, Narendran P, Heun R. Type-2 diabetes mellitus in schizophrenia: increased prevalence and major risk factor of excess mortality in a naturalistic 7-year follow-up. *Eur Psychiatry* 2012;27:33-42.
- Schondorf T, Musholt PB, Hohberg C, Forst T, Lehmann U, Fuchs W, et al. The fixed combination of pioglitazone and metformin improves biomarkers of platelet function and chronic inflammation in type 2 diabetes patients: results from the piofix study. *J Diabetes Sci Technol* 2011;5:426-32.
- Schopman JE, Simon AC, Hoefnagel SJ, Hoekstra JB, Scholten RJ, Holleman F. The incidence of mild and severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus treated with sulfonylureas: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2014;30:11-22.
- Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, Rasmussen JN, Folke F, Hansen ML, et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J* 2011;32:1900-8.
- Schwartz S, Fonseca V, Berner B, Cramer M, Chiang YK, Lewin A. Efficacy, tolerability, and safety of a novel once-daily extended-release metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:759-64.
- Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317-26.
- Seghieri G, De Bellis A, Anichini R, Alviggi L, Franconi F, Breschi MC. Does parity increase insulin resistance during pregnancy? *Diabet Med* 2005;22:1574-80.
- Seino S, Takahashi H, Takahashi T, Shibasaki T. Treating diabetes today: a matter of selectivity of sulphonylureas. *Diabetes Obes Metab* 2012;14 Suppl 1:9-13.
- Selvin E, Bolen S, Yeh HC, Wiley C, Wilson LM, Marinopoulos SS, et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review. *Arch Intern Med* 2008;168:2070-80.
- Simmons RK, Echouffo-Tcheugui JB, Sharp SJ, Sargeant LA, Williams KM, Prevost AT, et al. Screening for type 2 diabetes and population mortality over 10 years (ADDITION-Cambridge): a cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:1741-8.
- Simpson TC, Needleman I, Wild SH, Moles DR, Mills EJ. Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD004714.
- Simpson SH, Lee J, Choi S, Vandermeer B, Abdelmoneim AS, Featherstone TR. Mortality risk among sulfonylureas: A systematic review and network meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:43-51.
- Singh S, Loke YK, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and the associated risk of pneumonia or lower respiratory tract infection: Systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2011;66:383-8.
- Singh S, Wright EE, Jr., Kwan AY, Thompson JC, Syed IA, Korol EE, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists compared with basal insulins for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:228-38.
- Sjostrom CD, Lissner L, Wedel H, Sjostrom L. Reduction in incidence of diabetes, hypertension and lipid disturbances after intentional weight loss induced by bariatric surgery: the SOS Intervention Study. *Obes Res* 1999;7:477-84.
- Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2004;351:2683-93.

- Sjostrom L, Narbro K, Sjostrom CD, Karason K, Larsson B, Wedel H, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 2007;357:741-52.
- Sluik D, Buijsse B, Muckelbauer R, Kaaks R, Teucher B, Johnsen NF, et al. Physical Activity and Mortality in Individuals With Diabetes Mellitus: A Prospective Study and Meta-analysis. *Arch Intern Med* 2012;1-11.
- Sluiter A, Van Wijland JJ, Arntzenius AB, Bots AFE, Dijkhorst-Oei LT, Van der Does FEE, et al. Landelijke Transmurale Afspraak Diabetes mellitus type 2. *Huisarts Wet* 2012;55:S1-S12.
- Smirnakis KV, Chasan-Taber L, Wolf M, Markenson G, Ecker JL, Thadhani R. Postpartum diabetes screening in women with a history of gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 2005;106:1297-303.
- Smith DM, Pickering RM, Lewith GT. A systematic review of vanadium oral supplements for glycaemic control in type 2 diabetes mellitus. *QJM* 2008;101:351-8.
- Spijkerman AM, Dekker JM, Nijpels G, Adriaanse MC, Kostense PJ, Ruwaard D, et al. Microvascular complications at time of diagnosis of type 2 diabetes are similar among diabetic patients detected by targeted screening and patients newly diagnosed in general practice: the hoorn screening study. *Diabetes Care* 2003;26:2604-8.
- Stasenko M, Liddell J, Cheng YW, Sparks TN, Killion M, Caughey AB. Patient counseling increases postpartum follow-up in women with gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:522-6.
- Stadius Muller IM, De Grauw WJC, Van Gerwen WHEM, Bartelink ML, Van den Hoogen HJM, Rutten GEHM. Incidentie van voetulcera en amputaties bij diabetes-mellitus-type-2-patienten in de huisartsenpraktijk, regio Nijmegen 1993-1998. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003a;147:607-11.
- Stefansdottir G, Zoungas S, Chalmers J, Kengne AP, Knol MJ, Leufkens HG, et al. Intensive glucose control and risk of cancer in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2011;54:1608-14.
- Stevens RJ, Ali R, Bankhead CR, Bethel MA, Cairns BJ, Camisasca RP, et al. Cancer outcomes and all-cause mortality in adults allocated to metformin: systematic review and collaborative meta-analysis of randomised clinical trials. *Diabetologia* 2012;55:2593-603.
- Stichting Partnership Stop met Roken. Richtlijn Behandeling van tabaksverslaving en stoppen met roken ondersteuning (2016). <https://assets.trimbos.nl/docs/7435d8f9-c8f4-4302-aec6-f4fddade81f2.pdf>.
- Stumvoll M, Goldstein BJ, Van Haefen TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet* 2005;365:1333-46.
- Stumvoll M, Mitrakou A, Pimenta W, Jenssen T, Yki-Jarvinen H, Van Haefen T, et al. Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000;23:295-301.
- Suksomboon N, Poolsup N, Sinprasert S. Effects of vitamin E supplementation on glycaemic control in type 2 diabetes: systematic review of randomized controlled trials. *J Clin Pharm Ther* 2011;36:53-63.
- Sun F, Yu K, Yang Z, Wu S, Zhang Y, Shi L, et al. Impact of GLP-1 receptor agonists on major gastrointestinal disorders for type 2 diabetes mellitus: a mixed treatment comparison meta-analysis. *Exp Diabetes Res* 2012;2012:230624.
- Tack CJ, Lutterman JA. Problemen bij de interpretatie van het percentage geglyceerd hemoglobine bij patienten met diabetes mellitus. *Ned Tijdschr Geneesk* 1995;139:2289-92.
- Tarim O, Kucukerdogan A, Gunay U, Eralp O, Ercan I. Effects of iron deficiency anemia on hemoglobin A1c in type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Int* 1999;41:357-62.
- Ter Wee PM, Jorna AT. Behandeling van patienten met chronische nierinsufficiëntie; richtlijn voor internisten. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004;148:719-24.
- Terauchi Y, Koyama M, Cheng X, Takahashi Y, Riddle MC, Bolli GB, et al. New insulin glargine 300 u/ml versus glargine 100 u/ml in japanese people with type 2 diabetes using basal insulin and oral antihyperglycaemic drugs: glucose control and hypoglycaemia in a randomized controlled trial (edition jp 2). *Diabetes Obes Metab* 2016;18:366-74.
- Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempner P, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 2010;33:2285-93.
- Tesfaye S, Selvarajah D. Advances in the epidemiology, pathogenesis and management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Metab Res Rev* 2012;28 Suppl 1:8-14.
- Thomas GN, Scragg R, Jiang CQ, Chan W, Marz W, Pilz S, et al. Hyperglycaemia and vitamin D: a systematic overview. *Curr Diabetes Rev* 2012;8:18-31.
- Thoolen B, De Ridder D, Bensing J, Maas C, Griffin S, Gorter K, et al. Effectiveness of a self-management intervention in patients with screen-detected type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:2832-7.
- Torloni MR, Betran AP, Horta BL, Nakamura MU, Atallah AN, Moron AF, et al. Prepregnancy BMI and the risk of gestational diabetes: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Obes Rev* 2009;10:194-203.
- Trento M, Gamba S, Gentile L, Grassi G, Miselli V, Morone G, et al. Rethink Organization to iMprove Education and Outcomes (ROMEIO): a multicenter randomized trial of lifestyle intervention by group care to manage type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:745-7.
- Tricco AC, Antony J, Khan PA, Ghassemi M, Hamid JS, Ashoor H, et al. Safety and effectiveness of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors versus intermediate-acting insulin or placebo for patients with type 2 diabetes failing two oral antihyperglycaemic agents: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open* 2014;4:e005752.
- Tseng CH. Sitagliptin and pancreatic cancer risk in patients with type 2 diabetes. *Eur J Clin Invest* 2016a;46:70-9.
- Tseng CH. Factors associated with cancer- and non-cancer-related deaths among taiwanese patients with diabetes after 17 years of follow-up. *PLoS One* 2016b;11:e0147916.
- Tshiananga JK, Kocher S, Weber C, Erny-Albrecht K, Berndt K, Neeser K. The effect of nurse-led diabetes self-management education on glycosylated hemoglobin and cardiovascular risk factors: a meta-analysis. *Diabetes Educ* 2012;38:108-23.
- Tuccori M, Fillion KB, Yin H, Yu OH, Platt RW, Azoulay L. Pioglitazone use and risk of bladder cancer: population based cohort study. *BMJ* 2016;352:i1541.



- Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-50.
- Turner R, Cull C, Holman R. United Kingdom Prospective Diabetes Study 17: a 9-year update of a randomized, controlled trial on the effect of improved metabolic control on complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1996;124:136-45.
- Turner RM, Kwok CS, Chen-Turner C, Maduakor CA, Singh S, Loke YK. Thiazolidinediones and associated risk of bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2014;78:258-73.
- Uitewaal P, Bruijnzeels M, De Hoop T, Hoes A, Thomas S. Feasibility of diabetes peer education for Turkish type 2 diabetes patients in Dutch general practice. *Patient Educ Couns* 2004a;53:359-63.
- Uitewaal PJ, Manna DR, Bruijnzeels MA, Hoes AW, Thomas S. Prevalence of type 2 diabetes mellitus, other cardiovascular risk factors, and cardiovascular disease in Turkish and Moroccan immigrants in North West Europe: a systematic review. *Prev Med* 2004b;39:1068-76.
- Ujic-Voortman JK. Diabetes. In: GGD Amsterdam, cluster Epidemiologie, Documentatie en Gezondheidsbevordering (EDG) (2009). Amsterdam: GGD, 2009a.
- Ujic-Voortman JK, Schram MT, Jacobs-van der Bruggen MA, Verhoeff AP, Baan CA. Diabetes prevalence and risk factors among ethnic minorities. *Eur J Public Health* 2009b;19:511-5.
- UK Prospective Diabetes Study Group. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). 13: Relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years. *BMJ* 1995;310:83-8.
- UK Prospective Diabetes Study 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* 1998a;352:837-53.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998b;317:703-12.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998c;352:854-65.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Quality of life in type 2 diabetic patients is affected by complications but not by intensive policies to improve blood glucose or blood pressure control (UKPDS 37). U.K. Prospective Diabetes Study Group. *Diabetes Care* 1999;22:1125-36.
- Umpierre D, Ribeiro PA, Kramer CK, Leitao CB, Zucatti AT, Azevedo MJ, et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011;305:1790-9.
- Umpierrez G, Issa M, Vlainic A. Glimepiride versus pioglitazone combination therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: results of a randomized clinical trial. *Curr Med Res Opin* 2006;22:751-9.
- Vallarino C, Perez A, Fusco G, Liang H, Bron M, Manne S, et al. Comparing pioglitazone to insulin with respect to cancer, cardiovascular and bone fracture endpoints, using propensity score weights. *Clin Drug Investig* 2013;33:621-31.
- Van 't Riet E, Alsema M, Nijpels G, Dekker JM. Schatting van het individuele risico op diabetes: niet op grond van overgewicht alleen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008;152:2385-8.
- Van 't Riet E, Alsema M, Rijkelijhuizen JM, Kostense PJ, Nijpels G, Dekker JM. Relationship between A1C and glucose levels in the general Dutch population: the new Hoorn study. *Diabetes Care* 2010;33:61-6.
- Van 't Riet E, Rijkelijhuizen JM, Alsema M, Nijpels G, Stehouwer CD, Heine RJ, et al. HbA1c is an independent predictor of non-fatal cardiovascular disease in a Caucasian population without diabetes: a 10-year follow-up of the Hoorn Study. *Eur J Prev Cardiol* 2012;19:23-31.
- Van Avendonk MJ, Gorter KJ, Van den Donk M, Rutten GE. Insulin therapy in type 2 diabetes is no longer a secondary care activity in the Netherlands. *Prim Care Diabetes* 2009a;3:23-8.
- Van Avendonk MJ, Rutten GE. Insulin therapy in type 2 diabetes: what is the evidence? *Diabetes Obes Metab* 2009b;11:415-32.
- Van Avendonk MJ, Gorter KJ, Van den Donk M, Van Haeften TW, Rutten GE. SU-derivaten bij starten insuline: toch maar stoppen? *Huisarts Wet* 2012;55:152-8.
- Van Bakel AM, Zantinga EM. Lichaamsgewicht: Neemt het aantal mensen met overgewicht of ondergewicht toe of af? In: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid (2010). Bilthoven: RIVM, 2010.
- Van Beekveld JL, Timmerman MM, Hart HE. Mondzorg bij diabetescontrole? *Huisarts Wet* 2013;56:179-81.
- Van Bruggen R, Gorter KJ, Stolk RP, Verhoeven RP, Rutten GE. Implementation of locally adapted guidelines on type 2 diabetes. *Fam Pract* 2008;25:430-7.
- Van Dalem J, Brouwers MC, Stehouwer CD, Krings A, Leufkens HG, Driessen JH, et al. Risk of hypoglycaemia in users of sulphonylureas compared with metformin in relation to renal function and sulphonylurea metabolite group: population based cohort study. *BMJ* 2016;354:i3625.
- Van de Laar FA, Van de Lisdonk EH, Lucassen PL, Stafleu A, Mulder J, Van den Hoogen HJ, et al. Eating behaviour and adherence to diet in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2006;23:788-94.
- Van den Donk M, Sandbaek A, Borch-Johnsen K, Lauritzen T, Simmons RK, Wareham NJ, et al. Screening for type 2 diabetes. Lessons from the ADDITION-Europe study. *Diabet Med* 2011;28:1416-24.
- Van den Donk M, Griffin SJ, Stellato RK, Simmons RK, Sandbak A, Lauritzen T, et al. Effect of early intensive multifactorial therapy compared with routine care on self-reported health status, general well-being, diabetes-

- specific quality of life and treatment satisfaction in screen-detected type 2 diabetes mellitus patients (ADDITION-Europe): a cluster-randomised trial. *Diabetologia* 2013; 56: 2367-77.
- Van der Does FE, De Neeling JN, Snoek FJ, Grootenhuis PA, Kostense PJ, Bouter LM, et al. Randomized study of two different target levels of glycaemic control within the acceptable range in type 2 diabetes. Effects on well-being at 1 year. *Diabetes Care* 1998;21:2085-93.
- Van der Heijden AA, Hoogenveen RT, Feenstra TL, Niessen LW, De Bruijne MC, Dekker JM, et al. Modelling integrated care for diabetes based on observational data: the MICADO model. *Diabetologia* 2011;Suppl 1,54;S134.
- Van der Wulp I, De Leeuw JR, Gorter KJ, Rutten GE. Effectiveness of peer-led self-management coaching for patients recently diagnosed with Type 2 diabetes mellitus in primary care: a randomized controlled trial. *Diabet Med* 2012;29:e390-e397.
- Van Eijk KN, Blom JW, Gussekloo J, Polak BC, Groeneveld Y. Diabetic retinopathy screening in patients with diabetes mellitus in primary care: Incentives and barriers to screening attendance. *Diabetes Res Clin Pract* 2012;96:10-6.
- Van Hateren KJ, Drion I, Kleefstra N, Groenier KH, Houweling ST, Van der Meer K, et al. A prospective observational study of quality of diabetes care in a shared care setting: trends and age differences (ZODIAC-19). *BMJ Open* 2012;2.
- Van Houtum WH, Rauwerda JA, Ruwaard D, Schaper NC, Bakker K. Reduction in diabetes-related lower-extremity amputations in The Netherlands: 1991-2000. *Diabetes Care* 2004;27:1042-6.
- Van Meeteren-Schram MT, Baan CA. Diabetes en depressie, een zorgelijk samenspel. Bilthoven: RIVM, 2007. <https://www.rivm.nl/dsresource?objectid=1948d936-3ee6-4046-abb1-f3a0f1fcdaa3>.
- Van Sluijs EM, Van Poppel MN, Stalman WA, Van Mechelen W. Feasibility and acceptability of a physical activity promotion programme in general practice. *Fam Pract* 2004a;21:429-36.
- Van Sluijs EMF, Van Poppel MNM, Twisk JWR, Chin A, Paw JMM, Calfas KJ, et al. The (in)effectiveness of a tailored physical activity intervention in general practice: results of a randomized controlled trial. In: Van Sluijs E.M.F. Effectiveness of physical activity promotion: the case of general controlled trial [dissertatie]. Amsterdam: Vrije Universiteit Amsterdam, 2004b.
- Varas-Lorenzo C, Margulis AV, Pladevall M, Riera-Guardia N, Calingaert B, Hazell L, et al. The risk of heart failure associated with the use of noninsulin blood glucose-lowering drugs: systematic review and meta-analysis of published observational studies. *BMC Cardiovasc Disord* 2014;14:129.
- Vardi M, Nini A. Phosphodiesterase inhibitors for erectile dysfunction in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD002187.
- Verenso. Verenso. Multidisciplinaire Richtlijn Diabetes. Verantwoorde diabeteszorg bij kwetsbare ouderen thuis en in verzorgings- of verpleeghuizen. Deel 1 (2011). Utrecht: Verenso, 2011. [https://www.verenso.nl/\\_asset/\\_public/Richtlijnen\\_kwaliteit/richtlijnen/VER\\_Richtlijn\\_Diabetes\\_Deel1\\_2011\\_we b.pdf](https://www.verenso.nl/_asset/_public/Richtlijnen_kwaliteit/richtlijnen/VER_Richtlijn_Diabetes_Deel1_2011_we b.pdf).
- Verenso. Verenso. Multidisciplinaire Richtlijn Diabetes. Verantwoorde diabeteszorg bij kwetsbare ouderen thuis en in verzorgings- of verpleeghuizen. Deel 2 (2011). Utrecht: Verenso, 2011. [https://www.verenso.nl/\\_asset/\\_public/Richtlijnen\\_kwaliteit/richtlijnen/VER\\_Richtlijn\\_Diabetes\\_Deel2\\_2011\\_we b.pdf](https://www.verenso.nl/_asset/_public/Richtlijnen_kwaliteit/richtlijnen/VER_Richtlijn_Diabetes_Deel2_2011_we b.pdf).
- Visscher TL, Seidell JC. Time trends (1993-1997) and seasonal variation in body mass index and waist circumference in the Netherlands. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28:1309-16.
- Vivante A, Golan E, Tzur D, Leiba A, Tirosh A, Skorecki K, et al. Body Mass Index in 1.2 Million Adolescents and Risk for End-Stage Renal Disease. *Arch Intern Med* 2012;172:1-7.
- Wallner LP, Sarma AV, Kim C. Sexual functioning among women with and without diabetes in the Boston Area Community Health Study. *J Sex Med* 2010;7:881-7.
- Wan Seman WJ, Kori N, Rajoo S, Othman H, Mohd Noor N, Wahab NA, et al. Switching from sulphonylurea to a sodium-glucose cotransporter2 inhibitor in the fasting month of ramadan is associated with a reduction in hypoglycaemia. *Diabetes Obes Metab* 2016;18:628-32.
- Wang JS, Lin SD, Lee WJ, Su SL, Lee IT, Tu ST, et al. Effects of acarbose versus glibenclamide on glycaemic excursion and oxidative stress in type 2 diabetic patients inadequately controlled by metformin: a 24-week, randomized, open-label, parallel-group comparison. *Clin Ther* 2011;33:1932-42.
- Warren ML, Chaykin LB, Jabbour S, Sheikh-Ali M, Hansen CT, Nielsen TSS, et al. Insulin degludec 200 units/mL is associated with lower injection frequency and improved patient-reported outcomes compared with insulin glargine 100 units/mL in patients with type 2 diabetes requiring high-dose insulin. *Clin Diabetes* 2017;35:90-5.
- Waugh N, Scotland G, McNamee P, Gillett M, Brennan A, Goyder E, et al. Screening for type 2 diabetes: literature review and economic modelling. *Health Technol Assess* 2007;11:iii-xi, 1.
- Wensveen B. Metformine ook bij ernstig verminderde nierfunctie. Doseeradvies per 1 januari beschikbaar in G-standaard. *Pharmaceutisch weekblad* 2017.
- Wermeling PR, Gorter KJ, Van Stel HF, Rutten GE. Both cardiovascular and non-cardiovascular comorbidity are related to health status in well-controlled type 2 diabetes patients: a cross-sectional analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2012a;11:121.
- Wermeling PR, Van den Donk M, Gorter KJ, Ardine de Wit G, Van der Graaf Y, Rutten GE. Towards a more efficient diabetes control in primary care: six-monthly monitoring compared with three-monthly monitoring in type 2 diabetes - The EFFIMODI trial. Design of a randomised controlled patient-preference equivalence trial in primary care. *BMC Fam Pract* 2010;11:35.
- Wermeling PR, Van den Donk M, Gorter KJ, Beulens JWJ, Rutten GEHM. Frequency of monitoring diabetes in primary care: what do well-controlled patients prefer? *Can J Diab* 2012b;36:187-92.

- White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:1327-35.
- WHO, IDF. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia. Report of a WHO/IDF consultation (2006). [http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241594934\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241594934_eng.pdf).
- WHO. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus. Abbreviated report of a WHO consultation (2011). [http://www.who.int/diabetes/publications/report-hba1c\\_2011.pdf](http://www.who.int/diabetes/publications/report-hba1c_2011.pdf).
- Willi C, Bodenmann P, Ghali WA, Faris PD, Cornuz J. Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007;298:2654-64.
- Wilmot EG, Edwardson CL, Achana FA, Davies MJ, Gorely T, Gray LJ, et al. Sedentary time in adults and the association with diabetes, cardiovascular disease and death: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2012;55:2895-905.
- Wu L, Zhu J, Prokop LJ, Murad MH. Pharmacologic therapy of diabetes and overall cancer risk and mortality: a meta-analysis of 265 studies. *Sci Rep* 2015;5:10147.
- Wu JH, Foote C, Blomster J, Toyama T, Perkovic V, Sundstrom J, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:411-9.
- Wu JW, Azoulay L, Majdan A, Boivin JF, Pollak M, Suissa S. Longterm use of long-acting insulin analogs and breast cancer incidence in women with type 2 diabetes. *J Clin Oncol* 2017;35:3647-53.
- Wysham C, Bhargava A, Chaykin L, De la Rosa R, Handelsman Y, Troelsen LN, et al. Effect of insulin degludec vs insulin glargine U100 on hypoglycemia in patients with type 2 diabetes: The SWITCH 2 randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318:45-56.
- Xiao CC, Ren A, Yang J, Ye SD, Xing XN, Li SM, et al. Effects of pioglitazone and glipizide on platelet function in patients with type 2 diabetes. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015;19:963-70.
- Yang J, Vallarino C, Bron M, Perez A, Liang H, Joseph G, et al. A comparison of all-cause mortality with pioglitazone and insulin in type 2 diabetes: an expanded analysis from a retrospective cohort study. *Curr Med Res Opin* 2014;30:2223-31.
- Yang W, Cai X, Han X, Ji L. DPP-4 inhibitors and risk of infections: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metab Res Rev* 2016;32:391-404.
- Yang W, Chen L, Ji Q, Liu X, Ma J, Tandon N, et al. Liraglutide provides similar glycaemic control as glimepiride (both in combination with metformin) and reduces body weight and systolic blood pressure in asian population with type 2 diabetes from China, South Korea and India: a 16-week, randomized, double-blind, active control trial(\*). *Diabetes Obes Metab* 2011;13:81-8.
- Yki-Jarvinen H, Bergenstal R, Ziemien M, Wardecki M, Muehlen-Bartmer I, Boelle E, et al. New insulin glargine 300 units/ml versus glargine 100 units/ml in people with type 2 diabetes using oral agents and basal insulin: glucose control and hypoglycaemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 2). *Diabetes Care* 2014;37:3235-43.
- Yki-Jarvinen H, Kauppinen-Makelin R, Tiikkainen M, Vahatalo M, Virtamo H, Nikkila K, et al. Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: the LANMET study. *Diabetologia* 2006;49:442-51.
- Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-59.
- Zavrelova H, Hoekstra T, Alsema M, Welschen LM, Nijpels G, Moll AC, et al. Progression and regression: distinct developmental patterns of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes treated in the diabetes care system west-friesland, the Netherlands. *Diabetes Care* 2011;34:867-72.
- Zhang H, Zhang X, Hu C, Lu W. Exenatide reduces urinary transforming growth factor-beta1 and type iv collagen excretion in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Kidney Blood Press Res* 2012;35:483-8.
- Zhao Q, Hong D, Zheng D, Xiao Y, Wu B. Risk of diarrhea in patients with type 2 diabetes mellitus treated with sitagliptin: a meta-analysis of 30 randomized clinical trials. *Drug Des Devel Ther* 2014;8:2283-94.
- Zinman B, Philis-Tsimikas A, Cariou B, Handelsman Y, Rodbard HW, Johansen T, et al. Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naive patients with type 2 diabetes: a 1-year, randomized, treat-to-target trial (begin once long). *Diabetes Care* 2012;35:2464-71.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.

# BIJLAGEN

## Bijlage 1 Uitgangsvragen

Tabel 35 - Uitgangsvragen

Uitgangsvraag (PICO)		Uitkomstmaten (O)*
<i>Beleid</i>		
1.	Zijn <b>DPP-4-remmers</b> (I) aan te bevelen bij de behandeling van <b>patiënten met diabetes mellitus type 2</b> (P)?	
(noot 72)	1.1 Stap 2: <b>metformine + DPP-4-remmer</b> (I) vs. <b>metformine + sulfonylureumderivaat</b> (C)	
(noot 73)	1.2 Stap 3: <b>metformine ± sulfonylureumderivaat + DPP-4-remmer</b> (I) vs. <b>metformine ± sulfonylureumderivaat + 1dd insuline</b> (C)	
(noot 71)	1.4 Veiligheid van <b>DPP-4-remmers</b> (I) vs. <b>placebo of andere bloedglucoseverlagende medicatie</b> (C)	
2.	Zijn <b>GLP-1-receptoragonisten</b> (I) aan te bevelen bij de behandeling van <b>patiënten met diabetes mellitus type 2</b> (P)?	
(noot 76)	2.1 Stap 2: <b>metformine + GLP-1-receptoragonist</b> (I) vs. <b>metformine + sulfonylureumderivaat</b> (C)	
(noot 75)	2.4 Veiligheid van <b>GLP-1-receptoragonisten</b> (I) vs. <b>placebo of andere bloedglucoseverlagende medicatie</b> (C)	
3.	Zijn <b>SGLT-2-remmers</b> (I) aan te bevelen bij de behandeling van <b>patiënten met diabetes mellitus type 2</b> (P)?	
(noot 80)	3.1 Stap 2: <b>metformine + SGLT-2-remmer</b> (I) vs. <b>metformine + sulfonylureumderivaat</b> (C)	
(noot 81)	3.2 Stap 3: <b>metformine ± sulfonylureumderivaat + SGLT-2-remmer</b> (I) vs. <b>metformine ± sulfonylureumderivaat + 1 dd insuline</b> (C)	
(noot 79)	3.4 Veiligheid van <b>SGLT-2-remmers</b> (I) vs. <b>placebo of andere bloedglucoseverlagende medicatie</b> (C)	
4.	Wat is de cardiovasculaire effectiviteit van de <b>verschillende bloedglucoseverlagende middelen</b> (I) vergeleken met <b>elkaar of placebo</b> (C) bij <b>patiënten met diabetes mellitus type 2</b> (P)	- Totale sterfte - Cardiovasculaire sterfte - Acuut coronair syndroom - Beroerte - Microvasculaire morbiditeit
(noot 69)		
5.	Dient een <b>sulfonylureumderivaat</b> te worden <b>gecontinueerd</b> (I) of <b>gestopt</b> (C) bij <b>patiënten met diabetes mellitus type 2 die worden behandeld met metformine en een sulfonylureumderivaat en starten met 1 dd insuline</b> (P)?	
(noot 91)		
6.	6.1 Zijn <b>langwerkende insulineanalogen</b> (insuline detemir, insuline glargine, insuline degludec) (I) aan te bevelen boven <b>NPH-insuline</b> (insuline lispro protamine, isofaan insuline) (C) bij de behandeling van <b>patiënten met diabetes mellitus type 2</b> (P)?	
(noot 92)		
(noot 93)	6.2 Leidt het gebruik van <b>insuline glargine</b> (I) tot meer (sterfte aan) <b>borstkanker</b> (O) dan <b>andere insulines</b> (met name NPH-insuline)(C)?	
7.	7.1 Is <b>insuline degludec</b> (I) aan te bevelen boven de <b>andere langwerkende insuline analogen</b> (insuline detemir, insuline glargine (100 E/ml en 300 E/ml)) (C) bij <b>patiënten met diabetes mellitus type 2</b> (P)?	
(noot 95)		
(noot 94)	7.2 Leidt het gebruik van <b>insuline degludec</b> (I) tot meer <b>sterfte (aan alle oorzaken en cardiovasculair), cardiovasculaire morbiditeit,</b>	

Uitgangsvraag (PICO)		Uitkomstmaten (O)*
		<b>tumoren en andere bijwerkingen (O) dan gebruik van insuline glargine (C)?</b>
8.	(noot 96)	Is <b>insuline glargine 300 E/ml (I)</b> aan te bevelen boven <b>insuline glargine 100 E/ml (C)</b> bij <b>patiënten met diabetes mellitus type 2 (P)</b> ?
9.	(noot 67)	Is <b>gliclazide</b> (al dan niet toegevoegd aan metformine) (I) aan te bevelen boven een ander sulfonylureumderivaat ( <b>tolbutamide, glimepiride, glibenclamide</b> ; al dan niet toegevoegd aan metformine) (C) bij <b>patiënten met diabetes mellitus type 2 (P)</b> ?
10.		Is <b>pioglitazon (I)</b> aan te bevelen bij de behandeling van <b>patiënten met diabetes mellitus type 2 (P)</b> ?
	(noot 84)	10.1 Stap 2: <b>metformine + pioglitazon (I)</b> vs. <b>metformine + sulfonylureumderivaat (C)</b>
	(noot 85)	10.2 Stap 3: <b>metformine ± sulfonylureumderivaat + pioglitazon (I)</b> vs. <b>metformine ± sulfonylureumderivaat + 1 dd insuline (C)</b>
	(noot 83)	10.3 Veiligheid van <b>pioglitazon (I)</b> vs. <b>placebo of andere bloedglucoseverlagende medicatie (C)</b>
11.	(noot 65)	Is <b>langwerkende metformine (metformine XR) (I)</b> aan te bevelen boven 'normale' metformine ( <b>metformine IR) (C)</b> bij <b>patiënten met diabetes mellitus type 2 en maag-darmklachten ten tijde van gebruik van metformine IR (P)</b> ?
12.	(noot 87)	Is een <b>sulfonylureumderivaat (C)</b> of <b>repaglinide (I)</b> , beide toegevoegd aan metformine, aan te bevelen bij <b>patiënten met type 2 diabetes die met alleen metformine de HbA<sub>1c</sub>-streefwaarde niet bereiken (P)</b> ?
13.	(noot 86)	Is een <b>sulfonylureumderivaat (C)</b> of <b>acarbose (I)</b> , beide toegevoegd aan metformine, aan te bevelen bij <b>patiënten met type 2 diabetes die met alleen metformine de HbA<sub>1c</sub>-streefwaarde niet bereiken (P)</b> ?
14.	(noot 89)	Veiligheid van <b>insuline (I)</b> vs. <b>placebo of andere bloedglucoseverlagende medicatie (C)</b> .

\* Voor alle PICO's, tenzij anders vermeld, zijn de uitkomstmaten als volgt:

- Sterfte (aan alle oorzaken)(cruciaal)
- Macrovasculaire morbiditeit (cruciaal)
- Microvasculaire morbiditeit (cruciaal)
- Verandering HbA<sub>1c</sub> (belangrijk)
- Gewichtsverandering (belangrijk)
- Kwaliteit van leven (cruciaal)
- Ziekenhuisopnames (belangrijk)
- Hypoglykemie (ernstige: cruciaal; licht/matig/niet-gespecificeerd: belangrijk)
- Overige bijwerkingen, afhankelijk van search (cruciaal of belangrijk)

## Bijlage 2 Zoekstrategieën

**Tabel 36 - Zoekstrategie uitgangsvragen**

<b>Uitgangsvraag 1</b>	<b>DPP-4-remmers</b>
Zoekdatum	April 2016
Database	PUBMED
Zoektermen	<p>((("Diabetes Mellitus, Type 2"[mh] OR type 2 diabetes[tiab]) AND ("Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors"[mh] OR "Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors"[Pharmacological Action] OR DPP-4 inhibitor[tiab] OR vildagliptin[tiab] OR sitagliptin[tiab] OR linagliptin[tiab] OR saxagliptin[tiab] OR alogliptin[tiab]) AND (meta-anal*[tiab] OR systematic[sb] OR systematic review[tiab] OR randomized controlled trial[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR (double[tw] AND blind[tw]) OR RCT[tiab] OR placebo[mh]) AND (effect[tiab] OR effects[tiab] OR effective*[tiab] OR efficacy[tiab]) AND (hasabstract[text] AND ("2010/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat])))</p> <p>OR</p> <p>((("Diabetes Mellitus, Type 2"[mh] OR type 2 diabetes[tiab]) AND ("Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors"[mh] OR "Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors"[Pharmacological Action] OR DPP-4 inhibitor[tiab] OR vildagliptin[tiab] OR sitagliptin[tiab] OR linagliptin[tiab] OR saxagliptin[tiab] OR alogliptin[tiab]) AND (meta-anal*[tiab] OR systematic[sb] OR systematic review[tiab] OR randomized controlled trial[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR (double[tw] AND blind[tw]) OR RCT[tiab] OR placebo[mh]) AND (side effects[tiab] OR adverse effects[sh] OR long-term adverse effects[mh] OR safety[tiab]) AND (hasabstract[text] AND ("2010/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat])))</p>
<b>Uitgangsvraag 2</b>	<b>GLP-1-receptoragonisten</b>
Zoekdatum	April 2016
Database	PUBMED
Zoektermen	<p>((("Diabetes Mellitus, Type 2"[mh] OR type 2 diabetes[tiab]) AND ("Glucagon-Like Peptide 1/analogs and derivatives"[mh] OR "Glucagon-Like Peptide-1 Receptor"[mh] OR GLP-1[tiab] OR liraglutide[tiab] OR dulaglutide[tiab] OR lixisenatide[tiab] OR albiglutide[tiab] OR exenatide[tiab] OR GLP-1 agonist*[tiab] OR GLP-1R agonist*[tiab]) AND (meta-anal*[tiab] OR systematic[sb] OR systematic review[tiab] OR randomized controlled trial[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR (double[tw] AND blind[tw]) OR RCT[tiab] OR placebo[mh]) AND (effect[tiab] OR effects[tiab] OR effective*[tiab] OR efficacy[tiab]) AND (hasabstract[text] AND ("2010/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat])))</p> <p>OR</p> <p>((("Diabetes Mellitus, Type 2"[mh] OR type 2 diabetes[tiab]) AND ("Glucagon-Like Peptide 1/analogs and derivatives"[mh] OR "Glucagon-Like Peptide-1 Receptor"[mh] OR GLP-1[tiab] OR liraglutide[tiab] OR dulaglutide[tiab] OR lixisenatide[tiab] OR albiglutide[tiab] OR exenatide[tiab] OR GLP-1 agonist*[tiab] OR GLP-1R agonist*[tiab]) AND (meta-anal*[tiab] OR systematic[sb] OR systematic review[tiab] OR randomized controlled trial[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR (double[tw] AND blind[tw]) OR RCT[tiab] OR placebo[mh]) AND (side effects[tiab] OR adverse effects[sh] OR long-term adverse effects[mh] OR safety[tiab]) AND (hasabstract[text] AND ("2010/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat])))</p>
<b>Uitgangsvraag 3</b>	<b>SGLT-2-remmers</b>
Zoekdatum	April 2016
Database	PUBMED
Zoektermen	<p>((("Diabetes Mellitus, Type 2"[mh] OR type 2 diabetes[tiab]) AND ("Sodium-Glucose Transporter 2"[mh] OR SGLT2 inhibitor*[tiab] OR SGLT2 receptor inhibitor*[tiab] OR SGLT2 cotransporter inhibitor*[tiab] OR SGLT2 co-transporter inhibitor*[tiab] OR canagliflozin[tiab] OR dapagliflozin[tiab] OR empagliflozin[tiab]) AND (meta-anal*[tiab] OR systematic[sb] OR systematic review[tiab] OR randomized controlled trial[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR (double[tw] AND blind[tw]) OR RCT[tiab] OR placebo[mh]) AND (hasabstract[text] AND ("2010/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat])))</p>
<b>Uitgangsvraag 4</b>	<b>Cardiovasculaire effectiviteit van bloedglucoseverlagende middelen</b>

	Geen search; gebaseerd op SR's uit searches 1, 2 en 3
<b>Uitgangsvraag 5</b>	<b>SU voortzetten of stoppen bij start insuline</b>
Zoekdatum	November 2016
Database	PUBMED
Zoektermen	((("Diabetes Mellitus, Type 2"[mh] OR type 2 diabetes[tiab]) AND (long-acting insulin analogues[tiab] OR long-acting insulin analogs[tiab] OR insulin[ti] OR insulin glargine[tiab] OR insulin detemir[tiab] OR insulin degludec[tiab] OR NPH insulin[tiab]) AND (meta-anal*[tiab] OR systematic[sb] OR systematic review[tiab] OR randomized controlled trial[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR (double[tw] AND blind[tw]) OR RCT[tiab] OR placebo[mh]) AND (combined[tiab] OR combination[tiab]) AND ((metformin[mh] OR metformin[tiab]) AND (sulfonylurea[tiab] OR sulfonylurea compounds[mh])) AND (hasabstract[text] AND ("2010/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat])))
<b>Uitgangsvraag 6</b>	<b>Langwerkende insulineanalogen vs. NPH-insuline</b>
Zoekdatum	Mei 2016/november 2017
Database	PUBMED
Zoektermen	((("Diabetes Mellitus, Type 2"[mh] OR type 2 diabetes[tiab]) AND (long-acting insulin analogues[tiab] OR long-acting insulin analogs[tiab] OR insulin glargine[tiab] OR insulin detemir[tiab] OR insulin degludec[tiab]) AND (NPH[tiab]) AND (meta-anal*[tiab] OR systematic[sb] OR systematic review[tiab] OR randomized controlled trial[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR (double[tw] AND blind[tw]) OR RCT[tiab] OR placebo[mh]) AND (hasabstract[text] AND ("2010/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat]))) OR (("Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh] OR DM2[tiab] OR type 2 diabetes[tiab]) AND (insulins[tiab] OR NPH[tiab] OR long-acting insulin analogues[tiab] OR long-acting insulin analogs[tiab] OR insulin glargine[tiab] OR insulin detemir[tiab] OR insulin degludec[tiab]) AND (meta-anal*[tiab] OR systematic[sb] OR systematic review[tiab] OR randomized controlled trial[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR (double[tw] AND blind[tw]) OR RCT[tiab] OR observational[tiab] OR cohort[tiab]) AND (breast neoplasms[mh] OR breast cancer[tiab] OR cancer[ti]))
<b>Uitgangsvraag 7</b>	<b>Insuline degludec vs. andere langwerkende insulineanalogen</b>
Zoekdatum	Juni 2018
Database	PUBMED
Zoektermen	((("Diabetes Mellitus, Type 2"[mh] OR type 2 diabetes[tiab]) AND (insulin degludec[supplementary concept] OR insulin degludec[tiab]) AND (meta-anal*[tiab] OR systematic[sb] OR systematic review[tiab] OR randomized controlled trial[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR (double[tw] AND blind[tw]) OR RCT[tiab] OR placebo[mh]) AND (hasabstract[text] AND ("2010/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat])))
<b>Uitgangsvraag 8</b>	<b>Insuline glargine 300 E/ml vs. insuline glargine 100 E/ml</b>
Zoekdatum	September 2016
Database	PUBMED
Zoektermen	((("Diabetes Mellitus, Type 2"[mh] OR type 2 diabetes[tiab]) AND (insulin glargine 300[tiab]) AND (meta-anal*[tiab] OR systematic[sb] OR systematic review[tiab] OR randomized controlled trial[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR (double[tw] AND blind[tw]) OR RCT[tiab] OR placebo[mh]) AND (hasabstract[text] AND ("2010/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat])))
<b>Uitgangsvraag 9</b>	<b>Gliclazide vs. een ander sulfonylureumderivaat (tolbutamide, glimepiride, glibenclamide)</b>
Zoekdatum	Juli 2016
Database	PUBMED
Zoektermen	((("Diabetes Mellitus, Type 2/drug therapy"[mh] OR type 2 diabetes[tiab]) AND (metformin[all fields]) AND (sulfonylurea compounds/therapeutic use[mh] OR

	<p>sulfonylurea[tiab] OR sulphonylurea[tiab] OR gliclazide[all fields] OR tolbutamide[all fields] OR glimepiride[all fields]) AND (meta-anal*[tiab] OR systematic[sb] OR systematic review[tiab] OR randomized controlled trial[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR (double[tw] AND blind[tw]) OR RCT[tiab] OR placebo[mh]) AND (comparative[all fields] OR comparison[tiab] OR compare*[tiab] OR versus[tiab]) AND (hasabstract[text] AND ("2010/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat])))</p> <p>OR</p> <p>("Diabetes Mellitus, Type 2/drug therapy"[mh] OR type 2 diabetes[tiab]) AND (metformin[all fields] OR insulin[tiab]) AND (sulfonylurea compounds/therapeutic use[mh] OR sulfonylurea[tiab] OR sulphonylurea[tiab] OR gliclazide[all fields] OR tolbutamide[all fields] OR glimepiride[all fields]) AND (meta-anal*[tiab] OR systematic[sb] OR systematic review[tiab] OR randomized controlled trial[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR (double[tw] AND blind[tw]) OR RCT[tiab] OR placebo[mh]) AND (comparative[all fields] OR comparison[tiab] OR compare*[tiab] OR versus[tiab]) AND (hasabstract[text] AND ("2010/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat])))</p> <p>OR</p> <p>("Diabetes Mellitus, Type 2/drug therapy"[mh] OR type 2 diabetes[tiab]) AND (sulfonylurea compounds/therapeutic use[mh] OR sulfonylurea*[tiab] OR sulphonylurea*[tiab] OR gliclazide[all fields] OR tolbutamide[all fields] OR glimepiride[all fields]) AND (meta-anal*[tiab] OR systematic[sb] OR systematic review[tiab] OR randomized controlled trial[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR (double[tw] AND blind[tw]) OR RCT[tiab] OR placebo[mh]) AND (comparative[all fields] OR comparison[tiab] OR compare*[tiab] OR versus[tiab]) AND (hasabstract[text] AND ("2010/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat])))</p>
<b>Uitgangsvraag 10</b>	<b>Pioglitazon</b>
Zoekdatum	Juni 2016/Maart 2017
Database	PUBMED
Zoektermen	<p>("Diabetes Mellitus, Type 2/drug therapy"[mh] OR type 2 diabetes[tiab]) AND (pioglitazone[tiab] AND metformin[all fields]) AND (meta-anal*[tiab] OR systematic[sb] OR systematic review[tiab] OR randomized controlled trial[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR (double[tw] AND blind[tw]) OR RCT[tiab] OR placebo[mh]) AND (hasabstract[text] AND ("2010/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat])))</p> <p>OR</p> <p>("Diabetes Mellitus, Type 2"[mh] OR type 2 diabetes[tiab]) AND (pioglitazone[tiab] OR pioglitazone[supplementary concept] OR thiazolidinediones[mh]) AND (fractures, bone[mh] OR macular degeneration[mh] OR anaemia[mh] OR anaemia[tiab] OR anaemia[tiab] OR macular degeneration[tiab] OR fracture*[tiab]) AND (meta-analysis[pt] OR meta-anal*[tiab] OR systematic[sb] OR systematic review[tiab]) AND (side effect*[tiab] OR adverse effect*[tiab] OR adverse effects[sh] OR risk*[tiab] OR event*[tiab]) AND (hasabstract[text] AND ("2010/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat])))</p>
<b>Uitgangsvraag 11</b>	<b>Langwerkende metformine (metformine XR)</b>
Zoekdatum	Augustus 2016
Database	PUBMED
Zoektermen	<p>("Diabetes Mellitus, Type 2/drug therapy"[mh] OR type 2 diabetes[tiab]) AND metformin[all fields] AND (extended-release[tiab] OR sustained-release[tiab] OR modified-release[tiab] OR standard-release[tiab]) AND (meta-anal*[tiab] OR systematic[sb] OR systematic review[tiab] OR randomized controlled trial[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR (double[tw] AND blind[tw]) OR RCT[tiab] OR placebo[mh] OR review[pt]) AND (hasabstract[text] AND ("2010/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat])))</p>
<b>Uitgangsvraag 12</b>	<b>Repaglinide</b>
Zoekdatum	November 2016
Database	PUBMED
Zoektermen	<p>("Diabetes Mellitus, Type 2/drug therapy"[mh] OR type 2 diabetes[tiab]) AND (metformin dual therapy[tiab] OR "repaglinide"[Supplementary Concept] OR repaglinide[tiab] OR meglitinide[all fields] OR nateglinide[all fields]) AND (randomized</p>



	controlled trial[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR meta-anal*[tiab] OR systematic[sb]) AND (hasabstract[text] AND ("2010/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat]))
<b>Uitgangsvraag 13</b>	<b>Acarbose</b>
Zoekdatum	December 2016
Database	PUBMED
Zoektermen	((("Diabetes Mellitus, Type 2/drug therapy"[mh] OR type 2 diabetes[tiab]) AND (acarbose/therapeutic use[mh] OR acarbose[tiab]) AND (randomized controlled trial[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR meta-anal*[tiab] OR systematic[sb]) AND (hasabstract[text] AND ("2010/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat]))))
<b>Uitgangsvraag 14</b>	<b>Veiligheid van insuline</b>
Zoekdatum	November 2017
Database	PUBMED
Zoektermen	("Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh] OR DM2[tiab] OR type 2 diabetes[tiab]) AND (insulins[tiab] OR NPH[tiab] OR long-acting insulin analogues[tiab] OR long-acting insulin analogs[tiab] OR insulin glargine[tiab] OR insulin detemir[tiab] OR insulin degludec[tiab]) AND (meta-anal*[tiab] OR systematic[sb] OR systematic review[tiab] OR randomized controlled trial[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR (double[tw] AND blind[tw]) OR RCT[tiab] OR placebos[mh] OR observational[tiab] OR cohort[tiab]) AND (cardiovascular diseases[mj] OR cardiovascular[tiab] OR myocardial[tiab] OR acute coronary[tiab] OR heart failure[tiab] OR cancer[tiab]) AND (comparative[tiab] OR compared[tiab] OR comparison[tiab] OR versus[tiab])

## Bijlage 3 GRADE-evidenceprofielen

### Uitgangsvraag 1.1: DPP-4-remmers: plaatsbepaling stap 2 van de behandeling

**Tabel 37 - GRADE-profiel uitgangsvraag 1.1 DPP-4-remmers stap 2**

Vraagstelling: DPP-4-remmers: plaatsbepaling stap 2 van de behandeling

Literatuur: Maruthur - Ann Intern Med - 2016

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal onderzoeken	Onderzoeksozopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	DPP-4-remmers	SU-derivaten	Relatief (95%-BI)	Absoluut		
Sterfte (aan alle oorzaken) (follow-up gemiddeld 2 jaar)												
5	gerandomiseerde trials	ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig	niet gevonden	13/2972 (0,44%)	22/2929 (0,75%)	RR 0,64 (0,27 tot 1,52)	3 minder per 1000 (van 5 minder tot 4 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Cardiovasculaire sterfte (follow-up gemiddeld 2 jaar)												
4	gerandomiseerde trials	ernstig <sup>1</sup>	ernstig	niet ernstig	ernstig	niet gevonden	5/2670 (0,19%)	10/2622 (0,38%)	OR 0,57 (0,19 tot 1,69)	2 minder per 1000 (van 3 minder tot 3 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Acuut coronair syndroom (follow-up gemiddeld 2 jaar)												
3	gerandomiseerde trials	niet ernstig	ernstig	niet ernstig	ernstig	niet gevonden	10/2238 (0,45%)	15/2232 (0,67%)	RR 0,68 (0,31 tot 1,5)	4 minder per 1000 (van 4 minder tot 4 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Verandering HbA <sub>1c</sub> (follow-up 0-1 jaar; een hogere waarde geeft verbetering aan)												
4	gerandomiseerde trials	ernstig <sup>2</sup>	ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	1484	1483	-	MD 0,09 lager (0,22 lager tot 0,03 hoger) <sup>4</sup>	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK
Verandering HbA <sub>1c</sub> (follow-up gemiddeld 2 jaar; een hogere waarde geeft verbetering aan)												
5	gerandomiseerde trials	zeer ernstig <sup>4</sup>	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	2651	2980	-	MD 0,03 lager (0,15 lager tot 0,09 hoger) <sup>3</sup>	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK
Verandering lichaamsgewicht (follow-up < 1 jaar; een hogere waarde geeft verbetering aan)												
5	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	1484	1483	-	MD 2,1 hoger (1,8 tot 2,3 hoger)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	BELANGRIJK
Verandering lichaamsgewicht (follow-up gemiddeld 2 jaar; een hogere waarde geeft verbetering aan)												
5	gerandomiseerde trials	zeer ernstig <sup>1</sup>	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	2651	2980	-	MD 2,4 hoger (1,9 tot 2,9 hoger)	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK
Ernstige hypoglykemie (follow-up < 1 jaar)												
3	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	3/1123 (0,27%)	18/1122 (1,6%)	RR 0,16 (0,05 tot 0,56)	13 minder per 1000 (van 7 minder tot 15 minder)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	BELANGRIJK
Ernstige hypoglykemie (follow-up gemiddeld 2 jaar)												
6	gerandomiseerde trials	ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	3/2972 (0,1%)	42/2962 (1,4%)	RR 0,09 (0,03 tot 0,26)	13 minder per 1000 (van 10 minder tot 14 minder)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	CRUCIAAL
Lichte, matige, totale hypoglykemie (follow-up < 1 jaar)												

4	gerandomiseerde trials	ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	58/2348 (2,5%)	244/967 (25,2%)	RR 0,19 (0,1 tot 0,36)	204 minder per 1000 (van 161 minder tot 227 minder)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	BELANGRIJK
Lichte, matige, totale hypoglykemie (follow-up gemiddeld 2 jaar)												
4	gerandomiseerde trials	ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig	niet gevonden	88/2384 (3,7%)	693/2381 (29,1%)	RR 0,07 (0,04 tot 0,14)	271 minder per 1000 (van 250 minder tot 279 minder)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK
Diarree (follow-up gemiddeld 2 jaar)												
4	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	186/2379 (7,8%)	164/2381 (6,9%)	RR 0,97 (0,76 tot 1,24)	2 minder per 1000 (van 17 minder tot 17 meer)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	BELANGRIJK

<sup>1</sup> Loss to follow-up > 30%.

<sup>2</sup> In alle 4 RCTs werd een lage-matige dosering van sulfonylureumderivaten onderzocht, terwijl de maximale dosering DPP-4-remmers werd onderzocht.

<sup>3</sup> Mean difference ten gunste van SU.

<sup>4</sup> In alle 5 RCTs werd een lage-matige dosering van sulfonylureumderivaten onderzocht, terwijl de maximale dosering DPP-4-remmers werd onderzocht.; loss to follow-up > 20%.

#### Uitgangsvraag 1.4: Veiligheid van DPP-4-remmers

#### Tabel 38 - GRADE-profiel uitgangsvraag 1.4 Veiligheid DPP-4-remmers – sterfte en cardiovasculaire morbiditeit

Vraagstelling: Veiligheid van DPP-4-remmers

Literatuur: Rehman - Diabetes&Metabolism - 2016 Li- BMJ- 2016 Kongwatcharapong - Int J Cardiol - 2016

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal onderzoeken	Onderzoeksopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	DPP-4-remmers	Placebo	Relatief (95%-BI)	Absoluut		
Sterfte (Rehman 2016) (follow-up 12-156 weken)												
36	gerandomiseerde trials	ernstig <sup>1</sup>	niet ernstig	ernstig <sup>2</sup>	ernstig <sup>3</sup>	niet gevonden <sup>4</sup>	1162/30061 (3,9%)	1112/24603 (4,5%)	RR 1,03 (0,95 tot 1,12)	1 meer per 1000 (van 2 minder tot 5 meer)	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Sterfte (Rehman 2016) (follow-up 78-156 weken)												
3	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>2</sup>	ernstig <sup>3</sup>	niet gevonden <sup>4</sup>	1120/18313 (6,1%)	1088/18230 (6%)	RR 1,03 (0,95 tot 1,11)	2 meer per 1000 (van 3 meer tot 7 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Cardiovasculaire sterfte (Rehman 2016) (follow-up 12-156 weken)												
36	gerandomiseerde trials	ernstig <sup>1</sup>	niet ernstig	ernstig <sup>2</sup>	ernstig <sup>3</sup>	niet gevonden <sup>4</sup>	783/30061 (2,6%)	763/24603 (3,1%)	RR 1,02 (0,92 tot 1,12)	1 meer per 1000 (van 2 minder tot 4 meer)	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Cardiovasculaire sterfte (Rehman 2016) (follow-up 78-156 weken)												
3	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>2</sup>	ernstig <sup>3</sup>	niet gevonden <sup>4</sup>	761/18313 (4,2%)	756/18230 (4,1%)	RR 1,00 (0,91 tot 1,11)	0 minder per 1000 (van 4 minder tot 5 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Myocardinfarct (Rehman 2016) (follow-up 12-156 weken)												
36	gerandomiseerde trials	ernstig <sup>1</sup>	niet ernstig	ernstig <sup>2</sup>	niet ernstig	niet gevonden <sup>4</sup>	763/30061 (2,5%)	775/24603 (3,2%)	RR 0,98 (0,89 tot 1,08)	1 minder per 1000 (van 3 minder tot 3 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Myocardinfarct (Rehman 2016) (follow-up 78-156 weken)												

3	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>2</sup>	niet ernstig	sterk vermoeden van publicatiebias <sup>4</sup>	752/18313 (4,1%)	767/18230 (4,2%)	RR 0,98 (0,88 tot 1,08)	1 minder per 1000 (van 5 minder tot 3 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Beroerte (Rehman 2016) (follow-up 12-156 weken)												
36	gerandomiseerde trials	ernstig <sup>1</sup>	niet ernstig	ernstig <sup>2</sup>	niet ernstig	niet gevonden <sup>4</sup>	378/30061 (1.3%)	36/24603 (0.15%)	RR 1,02 (0,88 tot 1,17)	0 meer per 1000 (van 0 minder tot 0 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Beroerte (Rehman 2016) (follow-up 78-156 weken)												
3	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>2</sup>	niet ernstig	sterk vermoeden van publicatiebias <sup>4</sup>	364/18313 (2%)	356/18230 (2%)	RR 1,02 (0,88 tot 1,18)	0 meer per 1000 (van 2 minder tot 4 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Hartfalen - controle: placebo (Li 2016a) (follow up 12-206 weken)												
27	gerandomiseerde trials	ernstig <sup>1</sup>	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>5</sup>	niet gevonden <sup>4</sup>	25/9269 (0,27%)	9/5970 (0,15%)	RR 1,17 (0,58 tot 2,33)	0 meer per 1000 (van 1 minder tot 2 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Hartfalen - controle: andere bloedglucoseverlagende middelen (Li 2016a) (follow-up 12-156 weken)												
14	gerandomiseerde trials	ernstig <sup>1</sup>	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>5</sup>	niet gevonden	19/7022 (0,27%)	21/6621 (0,32%)	RR 0,89 (0,47 tot 1,66)	0 minder per 1000 (van 2 minder tot 2 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Hartfalen - controle: placebo of andere bloedglucoseverlagende middelen (Li 2016a) (follow-up 12-206 weken)												
38	gerandomiseerde trials	ernstig <sup>1</sup>	niet ernstig	ernstig <sup>2</sup>	ernstig <sup>5</sup>	niet gevonden <sup>4</sup>	42/15701 (0,27%)	33/12591 (0,26%)	RR 0,97 (0,61 tot 1,56)	0 minder per 1000 (van 1 minder tot 1 meer)	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Ziekenhuisopname in verband met hartfalen (Li 2016a) (follow-up 1-3 jaar)												
5	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>2</sup>	ernstig <sup>3</sup>	niet gevonden <sup>4</sup>	622/18554 (3,4%)	552/18474 (3%)	RR 1,13 (1 tot 1,26)	4 meer per 1000 (van 0 meer tot 8 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Hartfalen (Kongwatcharapong 2016) (follow-up 12-156 weken)												
54	gerandomiseerde trials	ernstig <sup>1</sup>	niet ernstig	ernstig <sup>2</sup>	niet ernstig	niet gevonden	726/39776 (1,8%)	635/34961 (1,8%)	RR 1,106 (0,995 tot 1,228)	2 meer per 1000 (van 0 minder tot 4 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL

<sup>1</sup> Onduidelijk risk of bias wat betreft random *sequence generation* en *concealment of allocation*.

<sup>2</sup> Alleen patiënten met cardiovasculaire aandoeningen of cardiovasculaire risicofactoren werden geïncludeerd.

<sup>3</sup> Zowel geen schade als ernstige schade in betrouwbaarheidsinterval.

<sup>4</sup> Uitgevoerd door farmaceutische industrie.

<sup>5</sup> Zowel groot gunstig effect als schade in betrouwbaarheidsinterval.

**Tabel 39 - GRADE-profiel uitgangsvraag 1.4 Veiligheid DPP-4-remmers - overige bijwerkingen**

Vraagstelling: Veiligheid van DPP-4-remmers

Literatuur: Rehman - Diab Metabol - 2016 Li - BMJ - 2014 Marathur - Ann Intern Med - 2016 Yang - Diabetes Metab Res Rev - 2016 Zhao - Drug Design - 2014

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal onderzoeken	Onderzoeksopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	DPP-4-remmers	Controle	Relatief (95%-BI)	Absoluut		
Pancreatitis (Li 2014) (follow-up 12-234 weken)												
28	gerandomiseerde trials	ernstig <sup>3</sup>	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>1</sup>	niet gevonden <sup>2</sup>	13/11013 (0,12%)	10/8226 (0,12%)	OR 1,06 (0,46 tot 2,45)	0 meer per 1000 (van 1 minder tot 2 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Pancreatitis (Rehman 2016) (follow-up 12-156 weken)												
36	gerandomiseerde trials	ernstig <sup>3</sup>	niet ernstig	ernstig <sup>4</sup>	niet ernstig	niet gevonden <sup>2</sup>	55/30061 (0,18%)	33/24603 (0,13%)	RR 1,57 (1,03 tot 2,39)	1 meer per 1000 (van 0 meer tot 2 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Pancreatitis (Rehman 2016) (follow-up 78-156 weken)												
3	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>4</sup>	niet ernstig	sterk vermoeden van publicatiebias <sup>2</sup>	52/18313 (0,28%)	29/18230 (0,16%)	RR 1,79 (1,13 tot 2,81)	1 meer per 1000 (van 0 meer tot 3 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Pancreascarcinoom (Rehman 2016) (follow-up 109-156 weken)												
2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>4</sup>	ernstig <sup>1</sup>	niet gevonden <sup>2</sup>	14/15469 (0,09%)	26/15546 (0,17%)	RR 0,54 (0,28 tot ,04)	1 minder per 1000 (van 1 minder tot 0 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Diarree (Zhao 2014) (follow-up 12-54 weken)												
14	gerandomiseerde trials	ernstig <sup>5</sup>	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>6</sup>	niet gevonden	81/3129 (2,6%)	60/2480 (2,4%)	OR 1,10 (0,78 tot 1,55)	2 meer per 1000 (van 5 minder tot 13 meer)	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK
Diarree - controle metformine (Marathur 2016) (follow-up 24-104 weken)												
6	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	35/931 (3,8%)	74/1014 (7,3%)	OR 0,38 (0,18 tot 0,83)	44 minder per 1000 (van 12 minder tot 59 minder)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	BELANGRIJK
Diarree - controle sulfonylureumderivaten (Marathur 2014) (follow-up gemiddeld 2 jaar)												
4	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>6</sup>	niet gevonden	186/2379 (7,8%)	164/2381 (6,9%)	RR 0,97 (0,76 tot 1,27)	2 minder per 1000 (van 17 minder tot 19 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK
Infecties (follow-up 12-104 weken)												
54	gerandomiseerde trials	ernstig <sup>7</sup>	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	3337/23405 (14,3%)	1958/15925 (12,3%)	RR 0,97 (0,91 tot 1,04)	4 minder per 1000 (van 11 minder tot 5 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
Luchtweginfecties (Yang 2016)												
49	gerandomiseerde trials	ernstig <sup>7</sup>	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	2314/16958 (13,6%)	1590/11939 (13,3%)	RR 0,98 (0,91 tot 1,05)	3 minder per 1000 (van 12 minder tot 7 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
Urineweginfecties (Yang 2016)												
22	gerandomiseerde trials	ernstig <sup>7</sup>	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>1</sup>	niet gevonden	382/6349 (6%)	219/4065 (5,4%)	RR 1,17 (0,66 tot 2,07)	9 meer per 1000 (van 18 minder tot 58 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Gastro-intestinale infecties (Yang 2016)												
9	gerandomiseerde trials	ernstig <sup>7</sup>	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>1</sup>	niet gevonden	30/2996 (1%)	19/1938 (0,98%)	RR 1,17 (0,66 tot 2,07)	2 meer per 1000 (van 3 minder tot 10 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL

<sup>1</sup> Zowel gunstig als ongunstig effect in betrouwbaarheidsinterval.

<sup>2</sup> Door de farmaceutische industrie uitgevoerd.

<sup>3</sup> Onduidelijk risk of bias wat betreft random sequence generation en concealment of allocation.

<sup>4</sup> Alleen patiënten met cardiovasculaire aandoeningen of cardiovasculaire risicofactoren werden geïncludeerd.

<sup>5</sup> Niet alle geïncludeerde RCT's beschreven de randomisatiemethode en blinding.

<sup>6</sup> Zowel geen schade als ernstige schade in betrouwbaarheidsinterval.

<sup>7</sup> In enkele RCT's werden patiënten en effectbeoordelaars niet geblindeerd.

## Uitgangsvraag 2.1: GLP-1-receptoragonisten: plaatsbepaling stap 2 van de behandeling

### Tabel 40 - GRADE-profiel uitgangsvraag 2.1 GLP-1-receptoragonisten stap 2

Vraagstelling: GLP-1 receptor agonisten: plaatsbepaling stap 2 van de behandeling.

Literatuur: Bolen 2016

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal onderzoeken	Onderzoeksoptype	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	GLP-1-receptoragonisten (toegevoegd aan metformine)	Sulfonylureumderivaten (toegevoegd aan metformine)	Relatief (95%-BI)	Absoluut (95%-BI)		
Sterfte aan alle oorzaken - RCT's (follow up: 2 jaar)												
2	gerandomiseerde trials	ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig <sup>b,c</sup>	niet gevonden	8/812 (1,0%)	8/815 (1,0%)	<b>RR 1,00</b> (0,38 tot 2,66)	<b>0 minder per 1.000</b> (van 6 minder tot 16 meer)	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Sterfte aan alle oorzaken - observationele onderzoeken (follow up: mediaan 2,1 jaar)												
1	observationele onderzoeken	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig <sup>c</sup>	niet gevonden			<b>RR 0,77</b> (0,51 tot 1,17)	-	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Cardiovasculaire sterfte (follow up: mediaan 2,1 jaar)												
1	observationele onderzoeken	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig <sup>c</sup>	niet gevonden			<b>RR 0,89</b> (0,47 tot 1,68)	-	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Nefropathie - 24-uurs albumine												
1	gerandomiseerde trials	ernstig <sup>d</sup>	niet ernstig	ernstig <sup>e</sup>	ernstig <sup>f</sup>	niet gevonden	19	23	-	<b>MD 37 lager</b>	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
HbA <sub>1c</sub> (follow up: < 1 jaar)												
3	gerandomiseerde trials	ernstig <sup>g</sup>	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	139	142	-	<b>SMD 0,26 SD hoger</b> (0,03-0,48 hoger)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK
Lichaamsgewicht												
4	gerandomiseerde trials	ernstig <sup>h</sup>	niet ernstig <sup>i</sup>	niet ernstig	ernstig <sup>j</sup>	niet gevonden	1133	667	-	niet gepoold	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK
Hypoglykemie (licht, matig, totaal) (follow up: range 16 tot 234 weken)												
3	gerandomiseerde trials	ernstig <sup>k</sup>	niet ernstig <sup>l</sup>	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	199/1047 (19,0%)	437/1046 (41,8%)	niet gepoold	niet gepoold	⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK
Hypoglykemie (follow up: range 16 tot 192 weken)												

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal onderzoeken	Onderzoeksoptzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	GLP-1-receptoragonisten (toegevoegd aan metformine)	Sulfonylureumderivaten (toegevoegd aan metformine)	Relatief (95%-BI)	Absoluut (95%-BI)		
3	gerandomiseerde trials	ernstig <sup>k</sup>	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig <sup>b</sup>	niet gevonden	1/1047 (0,1%)	2/1046 (0,2%)	niet gepoold	niet gepoold	⊕○○○ ZEER LAAG	BELANGRIJK
Gastro-intestinale klachten												
3	gerandomiseerde trials	ernstig <sup>m</sup>	ernstig <sup>n</sup>	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden			niet gepoold	niet gepoold	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK
Maligniteit (follow up: 2-3 jaar)												
2	gerandomiseerde trials	ernstig <sup>o</sup>	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig <sup>b</sup>	niet gevonden	4/813 (0,5%)	1/815 (0,1%)	niet gepoold	niet gepoold	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Pancreatitis (follow up: 104 weken)												
1	gerandomiseerde trials	ernstig <sup>p</sup>	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig <sup>b</sup>	niet gevonden	1/511 (0,2%)	1/508 (0,2%)	niet gepoold	niet gepoold	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL

**BI:** Betrouwbaarheidsinterval; **RR:** Risicoratio; **MD:** Mean difference; **SMD:** Standardised mean difference

a. In één RCT (Ahren 2014) werd de randomisatieprocedure niet beschreven. In de andere RCT (Gallwitz 2012) was niet beschreven of deze dubbelblind was uitgevoerd.

b. Slechts zeer weinig gebeurtenissen in totaal.

c. Het 95%-BI bevatte de grenswaarde van *considerable benefit*, geen effect en *considerable harm*.

d. De randomisatieprocedure is niet beschreven en het onderzoek is niet dubbelblind uitgevoerd (Zhang 2012).

e. Onderzoek bij gehospitaliseerde patiënten met microalbuminurie in China.

f. Slechts 42 deelnemers in totaal.

g. De randomisatieprocedure is niet beschreven in één onderzoek (Zhang 2012). Geen van de onderzoeken is dubbelblind uitgevoerd (Zhang 2012, Derosa 2011, Derosa 2010).

h. De randomisatieprocedure is niet beschreven in twee onderzoeken (Ahren 2014, Yang 2011). Twee onderzoeken zijn niet dubbelblind uitgevoerd (Derosa 2011, Derosa 2010). In één onderzoek was er sprake van differentiële uitval (ongeveer 50% in de verschillende liraglutidegroepen, 16% in de glimepiridegroep) (Yang 2011).

i. De RCT's werden niet gecombineerd in een meta-analyse vanwege verschillen in dosering, gebruikte geneesmiddelen en onderzoeksduur. Omdat alle effecten dezelfde kant op wezen, is er niet afgewaardeerd voor inconsistentie.

j. Niet alle onderzoeken laten een klinisch relevante gewichtsafname zien.

k. De randomisatieprocedure is niet beschreven in twee onderzoeken (Ahren 2014, Yang 2011). Eén onderzoek is niet dubbelblind uitgevoerd (Gallwitz 2012). In één onderzoek was er sprake van differentiële uitval (ongeveer 50% in de verschillende liraglutidegroepen, 16% in de glimepiridegroep) (Yang 2011).

l. Er waren verschillen in onderzoeksduur en definities van hypoglykemie. Daarom is er geen gepoolde effectmaat gegeven. Wel bleven de RR's en 95%-BI's uit alle onderzoeken ruim onder de grens van klinisch relevante benefit (RR = 0,75). De inconsistentie die er tussen de onderzoeken is, leidt daarom waarschijnlijk niet tot minder zekerheid in de conclusie.

m. De randomisatieprocedure is niet beschreven in één onderzoek (Ahren 2014). Twee onderzoeken zijn niet dubbelblind uitgevoerd (Gallwitz 2012, Derosa 2010).

n. Verschillen in onderzoeksduur en definities van bijwerkingen, waardoor de resultaten niet gepoold konden worden.

o. De randomisatieprocedure is niet beschreven in één onderzoek (Ahren 2014). Eén onderzoek is niet dubbelblind uitgevoerd (Gallwitz 2012).

p. Het onderzoek is niet dubbelblind uitgevoerd (Gallwitz 2012).

## Uitgangsvraag 2.4: Veiligheid van GLP-1-receptoragonisten

**Tabel 41 - GRADE-profiel uitgangsvraag 2.4 Veiligheid GLP-1-receptoragonisten**

Vraagstelling: GLP-1 receptoragonisten versus placebo of actieve controle voor type 2 diabetes mellitus - veiligheid

Literatuur: Diverse systematische reviews

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal onderzoeken	Onderzoeks-opzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	GLP-1 - receptoragonisten	Placebo of actieve controle	Relatief (95%-BI)	Absoluut (95%-BI)		
Sterfte (aan alle oorzaken) (follow-up: 25 maanden)												
5	gerandomiseerde trials	niet ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig <sup>b</sup>	ernstig <sup>c</sup>	niet ernstig <sup>d</sup>	sterk vermoeden van publicatiebias <sup>e</sup>	211/3034 (7,0%) <sup>f</sup>	223/3034 (7,4%) <sup>f</sup>	<b>OR 0,90</b> (0,70 tot 1,15)	<b>7 minder per 1.000</b> (van 10 meer tot 21 minder)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Sterfte (aan alle oorzaken) (follow-up: 3,8 jaar)												
1 <sup>g</sup>	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>c</sup>	niet ernstig <sup>b</sup>	sterk vermoeden van publicatiebias <sup>i</sup>	381/4668 (8,2%)	447/4672 (9,6%)	<b>HR 0,85</b> (0,74 tot 0,97)	<b>14 minder per 1.000</b> (van 3 minder tot 24 minder)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Cardiovasculaire sterfte (follow-up: 25 maanden)												
1 <sup>j</sup>	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>c</sup>	niet ernstig <sup>d</sup>	sterk vermoeden van publicatiebias <sup>i</sup>	156/3034 (5,1%)	158/3034 (5,2%)	<b>HR 0,98</b> (0,78 tot 1,22)	<b>1 minder per 1.000</b> (van 11 minder tot 11 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Cardiovasculaire sterfte (follow-up: 3,8 jaar)												
1 <sup>g</sup>	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>c</sup>	niet ernstig <sup>b</sup>	sterk vermoeden van publicatiebias <sup>i</sup>	219/4668 (4,7%)	278/4672 (6,0%)	<b>HR 0,78</b> (0,66 tot 0,93)	<b>13 minder per 1.000</b> (van 4 minder tot 20 minder)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Myocardinfarct (zowel fataal als niet-fataal) (follow-up: 25 maanden)												
1 <sup>j</sup>	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>c</sup>	niet ernstig <sup>b</sup>	sterk vermoeden van publicatiebias <sup>i</sup>	270/3034 (8,9%)	261/3034 (8,6%)	<b>HR 1,03</b> (0,87 tot 1,22)	<b>2 meer per 1.000</b> (van 11 minder tot 18 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Myocardinfarct (zowel fataal als niet-fataal) (follow-up: 3,8 jaar)												
1 <sup>g</sup>	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>c</sup>	niet ernstig <sup>b</sup>	sterk vermoeden van publicatiebias <sup>i</sup>	292/4668 (6,3%)	339/4672 (7,3%)	<b>HR 0,86</b> (0,73 tot 1,00)	<b>10 minder per 1.000</b> (van 0 minder tot 19 minder)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Beroerte (zowel fataal als niet-fataal) (follow-up: 25 maanden)												
1 <sup>j</sup>	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>c</sup>	ernstig <sup>k</sup>	niet gevonden <sup>l</sup>	67/3034 (2,2%)	60/3034 (2,0%)	<b>HR 1,12</b> (0,79 tot 1,58)	<b>2 meer per 1000</b> (van 4 minder tot 11 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Beroerte (zowel fataal als niet-fataal) (follow-up: 3,8 jaar)												
1 <sup>g</sup>	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>c</sup>	niet ernstig <sup>b</sup>	sterk vermoeden van publicatiebias <sup>i</sup>	173/4668 (3,7%)	199/4672 (4,3%)	<b>HR 0,86</b> (0,71 tot 1,06)	<b>6 minder per 1000</b> (van 2 meer tot 12 minder)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Hartfalen (follow up: 16-164 weken)												
20	gerandomiseerde trials	ernstig <sup>m</sup>	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>n</sup>	niet gevonden <sup>l</sup>	17/7441 (0,2%)	19/4317 (0,4%)	<b>OR 0,62</b> (0,31 tot 1,22)	<b>2 minder per 1000</b> (van 1 meer tot 3 minder)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Ziekenhuisopname door hartfalen (follow-up: 25 maanden)												
1 <sup>j</sup>	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>c</sup>	niet ernstig <sup>b</sup>	sterk vermoeden van publicatiebias <sup>i</sup>	122/3034 (4,0%)	127/3034 (4,2%)	<b>HR 0,96</b> (0,75 tot 1,23)	<b>2 minder per 1000</b> (van 9 meer tot 10 minder)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL



Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal onderzoeken	Onderzoeksopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	GLP-1 - receptoragonisten	Placebo of actieve controle	Relatief (95%-BI)	Absoluut (95%-BI)		
Ziekenhuisopname door hartfalen (follow-up: 3,8 jaar)												
1 <sup>g</sup>	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>c</sup>	niet ernstig <sup>d</sup>	sterk vermoeden van publicatiebias <sup>i</sup>	218/4668 (4,7%)	248/4672 (5,3%)	<b>HR 0,87</b> (0,73 tot 1,05)	<b>7 minder per 1000</b> (van 3 meer tot 14 minder)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Retinopathie (follow-up: 3,8 jaar)												
1 <sup>g</sup>	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>c</sup>	ernstig <sup>k</sup>	niet gevonden <sup>l</sup>	106/4668 (2,3%)	92/4672 (2,0%)	<b>RR 1,15</b> (0,87 tot 1,51)	<b>3 meer per 1000</b> (van 3 minder tot 10 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Pancreatitis (follow-up: gemiddeld 41,7 weken)												
28	gerandomiseerde trials	ernstig <sup>o</sup>	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>k</sup>	niet gevonden	60/17623 (0,3%)	55/15569 (0,4%)	<b>OR 0,93</b> (0,65 tot 1,34)	<b>0 minder per 1000</b> (van 1 minder tot 1 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Tumoren (follow-up: range 16 weken tot 156 weken)												
26	gerandomiseerde trials	ernstig <sup>o</sup>	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>k</sup>	niet gevonden	88/8808 (1,0%)	73/7282 (1,0%)	<b>RR 1,02</b> (0,74 tot 1,41)	<b>0 minder per 1000</b> (van 3 minder tot 4 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Neoplasmata (follow-up: 25 maanden)												
1 <sup>j</sup>	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>c</sup>	ernstig <sup>k</sup>	niet gevonden <sup>l</sup>	72/3031 (2,4%)	61/3032 (2,0%)	<b>RR 1,18</b> (0,84 tot 1,65)	<b>4 meer per 1000</b> (van 3 minder tot 13 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Neoplasmata (follow-up: 3,8 jaar)												
1 <sup>g</sup>	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>c</sup>	ernstig <sup>p</sup>	niet gevonden <sup>l</sup>	470/4668 (10,1%)	419/4672 (9,0%)	<b>HR 1,12</b> (0,98 tot 1,28)	<b>10 meer per 1000</b> (van 2 minder tot 24 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Pancreascarcinoom (follow-up: gemiddeld 41,7 weken)												
15	gerandomiseerde trials	ernstig <sup>o</sup>	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig <sup>q</sup>	niet gevonden	24/14866 (0,2%)	23/12849 (0,2%)	<b>OR 0,94</b> (0,52 tot 1,70)	<b>0 minder per 1000</b> (van 1 minder tot 1 meer)	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Schildkliercarcinoom (follow-up: gemiddeld 41,7 weken)												
7	gerandomiseerde trials	ernstig <sup>o</sup>	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig <sup>q</sup>	niet gevonden	6/2709 (0,2%)	6/2744 (0,2%)	<b>RR 1,05</b> (0,38 tot 2,92)	<b>0 minder per 1000</b> (van 1 minder tot 4 meer)	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Schildkliercarcinoom (follow-up: 3,8 jaar)												
1 <sup>g</sup>	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>c</sup>	zeer ernstig <sup>q</sup>	niet gevonden <sup>l</sup>	5/4668 (0,1%)	3/4672 (0,1%)	Niet te berekenen		⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Fracturen (follow-up: > 24 weken)												
7	gerandomiseerde trials	niet ernstig	ernstig <sup>r</sup>	niet ernstig	zeer ernstig <sup>q</sup>	niet gevonden	13/2918 (0,4%)	6/1337 (0,4%)	<b>OR 0,75</b> (0,28 tot 2,02)	<b>1 minder per 1000</b> (van 3 minder tot 5 meer)	⊕○○○ ZEER LAAG	BELANGRIJK
Galstenen (follow-up: gemiddeld 41,7 weken)												
26	gerandomiseerde trials	ernstig <sup>o</sup>	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>p</sup>	niet gevonden	141/17232 (0,8%)	99/14872 (0,7%)	<b>OR 1,30</b> (1,01 tot 1,68)	<b>2 meer per 1000</b> (van 0 minder tot 4 meer)	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK
Galwegpathologie (follow-up: 55.957 patiëntjaren)												

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal onderzoeken	Onderzoeksopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	GLP-1 - receptoragonisten	Placebo of actieve controle	Relatief (95%-BI)	Absoluut (95%-BI)		
1	observationale onderzoeken	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig <sup>s</sup>	niet gevonden	170/-	30/-	<b>HR 1,79</b> (1,21 tot 2,67)	<b>-- per 1000</b> (van -- tot --)	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK

**BI:** Betrouwbaarheidsinterval; **OR:** Oddsratio; **HR:** Hazardratio; **RR:** Risicoratio

a. Van de 5 RCT's hadden er vier een Jadad-score van 4, en één een Jadad-score van 2.

b. 3 RCT's vergeleken met placebo, een met basaal insulineglargine, een met sitagliptine. I<sup>2</sup> was 1,1%.

c. Inclusie van deelnemers over de hele wereld en uit centra variërend van eerste lijn tot universitaire klinieken. Patiënten hadden bovendien allemaal een cardiovasculaire aandoening.

d. Alleen non-inferioriteit beoordeeld. De marge van klinisch relevant nadeel wordt overschreden. Als echter de resultaten gepoold worden met de resultaten van de LEADER-trial, wordt deze marge niet meer overschreden. Daarom niet afgewaardeerd.

e. De grootste RCT is door de industrie uitgevoerd.

f. Getallen alleen uit ELIXA.

g. LEADER-trial.

h. Alleen non-inferioriteit beoordeeld. De marge van klinisch relevant nadeel wordt niet overschreden.

i. Door de industrie uitgevoerde RCT.

j. ELIXA-trial.

k. Vrij weinig events, waarbij de marge van klinisch relevant nadeel wordt overschreden.

l. Door de industrie uitgevoerde RCT, maar hiervoor niet afgewaardeerd, omdat de kwaliteit van bewijs al laag of zeer laag was.

m. Van de gepubliceerde onderzoeken werd de kans op vertekening ingeschat als matig. Een deel van de RCT's was echter (nog) niet gepubliceerd, waardoor de kans op vertekening niet goed beoordeeld kon worden.

n. Zeer weinig events, en daardoor een breed 95%-BI, hoewel de marge van klinisch relevant nadeel niet wordt overschreden.

o. Van de gepubliceerde onderzoeken werd de kans op vertekening ingeschat als matig. De onderzoeken waren niet opgezet om deze bijwerkingen te onderzoeken en vaak ontbraken criteria voor diagnose.

p. Alleen non-inferioriteit beoordeeld. De marge van klinisch relevant nadeel wordt overschreden.

q. Zeer weinig events, en daardoor een breed 95%-BI, waarbij de marge van klinisch relevant nadeel wordt overschreden.

r. Zeer uiteenlopende OR's: variërend van 0,17 tot 5,84.

s. De marge van klinisch relevant nadeel wordt net overschreden. Omdat er echter al lage kwaliteit van bewijs is, wordt hiervoor niet verder afgewaardeerd.

### Uitgangsvraag 3.1: SGLT-2-remmers: plaatsbepaling stap 2 van de behandeling

**Tabel 42 - GRADE-profiel uitgangsvraag 3.1 SGLT-2-remmers stap 2**

Vraagstelling: SGLT-2-remmers: plaatsbepaling stap 2 van de behandeling

Literatuur: Bolen 2016

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal onderzoeken	Onderzoeksopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	SGLT-2-remmers	SU	Relatief (95%-BI)	Absoluut (95%-BI)		
Sterfte (follow-up: range 104 weken tot 208 weken)												
3	gerandomiseerde trials	ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig <sup>b</sup>	ernstig <sup>c</sup>	zeer ernstig <sup>d</sup>	niet gevonden	8/1656 (0,5%)	11/1670 (0,7%)	<b>OR 0,86</b> (0,29 tot 2,55)	<b>1 minder per 1000</b> (van 5 minder tot 10 meer)	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Cardiovasculaire en cerebrovasculaire morbiditeit (follow-up: 208 weken)												
1	gerandomiseerde trials	ernstig <sup>e</sup>	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig <sup>f</sup>	niet gevonden	0/-	0/-	Niet te berekenen		⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Microvasculaire uitkomsten: retinopathie, nefropathie en neuropathie												
0									-	<b>0</b> (0 tot 0)	-	CRUCIAAL
HbA <sub>1c</sub> (follow-up: 104 weken)												
3	gerandomiseerde trials	ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig <sup>g</sup>	ernstig <sup>c</sup>	niet ernstig	niet gevonden			-	<b>MD 0,17 % lager</b> (0,14 lager tot 0,2 lager)	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK
Lichaamsgewicht (follow-up: range 52 weken tot 104 weken)												
3	gerandomiseerde trials	ernstig <sup>a,h</sup>	niet ernstig <sup>i</sup>	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden			-	<b>MD 4,68 kg lager</b> (4,38 lager tot 4,98 lager)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK
Hypoglykemie (licht/totaal) (follow-up: 104 weken)												
3	gerandomiseerde trials	ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig <sup>j</sup>	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	69/1656 (4,2%)	559/1670 (33,5%)	<b>OR 0,08</b> (0,03 tot 0,17)	<b>296 minder per 1000</b> (van 256 minder tot 320 minder)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK

**BI:** Betrouwbaarheidsinterval; **OR:** Oddsratio; **MD:** Mean difference

a. Hoge uitvalpercentages, gebruik van last-observation-carried-forward, exclusie van post-rescue data.

b. I2 = 13,8%; 95%-BI's overlappen.

c. De maximale vaste dosering van de SGLT-2-remmer werd gebruikt, terwijl het SU slechts tot een niet-maximale dosering werd opgetitreerd.

d. Korte follow-upduur en slechts weinig gebeurtenissen, waardoor brede 95%-BI's.

e. Extension trial (door < 40% van deelnemers afgemaakt).

f. Slechts 1 RCT, er werden geen gebeurtenissen gerapporteerd.

g. I2 = 20,9%; 95%-BI's overlappen.

h. 2 van de 3 onderzoeken zijn *extension studies*.

i. I2 = 22,9%; 95%-BI's overlappen.

j. I2 = 77,2% en weinig overlap tussen 95%-BI's, maar omdat dit de zekerheid in de conclusie niet beïnvloedt, is er niet voor afgewaardeerd.

### Uitgangsvraag 3.2: SGLT-2-remmers: plaatsbepaling stap 3 van de behandeling

**Tabel 43 - GRADE-profiel uitgangsvraag 3.2 SGLT-2-remmers stap 3 - duale therapie**

Vraagstelling: SGLT-2-remmers: plaatsbepaling stap 3 van de behandeling

Literatuur: Palmer 2016

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal onder-zoeken	Onderzoeksopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	SGLT-2-remmers	Basaal insuline	Relatief (95%-BI)	Absoluut (95%-BI)		
Sterfte aan alle oorzaken												
19	gerandomiseerde trials	niet ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig <sup>a</sup>	ernstig <sup>b</sup>	zeer ernstig <sup>c</sup>	niet gevonden <sup>d</sup>			<b>OR 0,22</b> (0,02 tot 3,08)	-	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Cardiovasculaire sterfte												
19	gerandomiseerde trials								Niet te berekenen		-	CRUCIAAL
Myocardinfarct												
19	gerandomiseerde trials	niet ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig <sup>a</sup>	ernstig <sup>b</sup>	zeer ernstig <sup>c</sup>	niet gevonden <sup>d</sup>			<b>OR 1,94</b> (0,06 tot 62,20)	-	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Beroerte												
19	gerandomiseerde trials	niet ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig <sup>a</sup>	ernstig <sup>b</sup>	zeer ernstig <sup>c</sup>	niet gevonden <sup>d</sup>			<b>OR 1,74</b> (0,05 tot 55,74)	-	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
HbA <sub>1c</sub>												
19	gerandomiseerde trials	niet ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig <sup>a</sup>	ernstig <sup>b</sup>	zeer ernstig <sup>c</sup>	niet gevonden <sup>d</sup>			-	<b>SMD 0,1 SD hoger</b> (0,9 lager tot 1,1 hoger)	⊕○○○ ZEER LAAG	BELANGRIJK
Lichaamsgewicht												
19	gerandomiseerde trials	niet ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig <sup>a</sup>	ernstig <sup>b</sup>	zeer ernstig <sup>c</sup>	niet gevonden <sup>d</sup>			-	<b>SMD 0,03 SD hoger</b> (1,17 lager tot 1,23 hoger)	⊕○○○ ZEER LAAG	BELANGRIJK
Hypoglykemie												
19	gerandomiseerde trials	niet ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig <sup>a</sup>	ernstig <sup>b</sup>	niet ernstig	niet gevonden <sup>d</sup>			<b>OR 0,21</b> (0,11 tot 0,41)	-	⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK
Ernstige bijwerkingen												
19	gerandomiseerde trials	niet ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig <sup>a</sup>	ernstig <sup>b</sup>	zeer ernstig <sup>c</sup>	niet gevonden <sup>d</sup>			<b>OR 0,81</b> (0,46 tot 1,44)	-	⊕○○○ ZEER LAAG	BELANGRIJK

**BI:** Betrouwbaarheidsinterval; **OR:** Oddsratio; **SMD:** Standardised mean difference

a. Onbekend.

b. Er zijn geen head-to-head trials beschikbaar.

c. 95%-BI's zijn erg breed en zowel verenigbaar met klinisch relevant nadeel, geen effect en klinisch relevant voordeel.

d. Hoewel de meeste RCT's door de industrie zijn gesponsord, is hiervoor niet afgewaardeerd.

**Tabel 44 - GRADE-profiel uitgangsvraag 3.2 SGLT-2-remmers stap 3 – triple therapie**

Vraagstelling SGLT-2-remmers: plaatsbepaling stap 3 van de behandeling

Literatuur: Palmer 2016

Aantal onderzoeken	Beoordeling kwaliteit van bewijs						Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
	Onderzoeksoptzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	SGLT-2-remmers	Basaal insuline	Relatief (95%-BI)	Absoluut (95%-BI)		
Sterfte aan alle oorzaken												
13	gerandomiseerde trials	niet ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig <sup>a</sup>	ernstig <sup>b</sup>	zeer ernstig <sup>c</sup>	niet gevonden <sup>d</sup>			<b>OR 3,13</b> (0,08 tot 129,39)	-	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Cardiovasculaire sterfte												
13	gerandomiseerde trials	niet ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig <sup>a</sup>	ernstig <sup>b</sup>	zeer ernstig <sup>c</sup>	niet gevonden <sup>d</sup>			<b>OR 1,73</b> (0,01 tot 275,90)	-	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Myocardinfarct												
									Niet te berekenen		-	CRUCIAAL
Beroerte												
									Niet te berekenen		-	CRUCIAAL
HbA <sub>1c</sub>												
13	gerandomiseerde trials	niet ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig <sup>a</sup>	ernstig <sup>b</sup>	zeer ernstig <sup>c</sup>	niet gevonden <sup>d</sup>			-	<b>SMD 0,12 SD hoger</b> (1,15 lager tot 1,39 hoger)	⊕○○○ ZEER LAAG	BELANGRIJK
Lichaamsgewicht												
13	gerandomiseerde trials	niet ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig <sup>a</sup>	ernstig <sup>b</sup>	zeer ernstig <sup>c</sup>	niet gevonden <sup>d</sup>			-	<b>SMD 0,49 SD lager</b> (1,06 lager tot 0,08 hoger)	⊕○○○ ZEER LAAG	BELANGRIJK
Hypoglykemie												
13	gerandomiseerde trials	niet ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig <sup>a</sup>	ernstig <sup>b</sup>	zeer ernstig <sup>c</sup>	niet gevonden <sup>d</sup>			<b>OR 0,90</b> (0,49 tot 1,64)	-	⊕○○○ ZEER LAAG	BELANGRIJK
Ernstige bijwerkingen												
13	gerandomiseerde trials	niet ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig <sup>a</sup>	ernstig <sup>b</sup>	zeer ernstig <sup>c</sup>	niet gevonden <sup>d</sup>			<b>OR 0,73</b> (0,39 tot 1,36)	-	⊕○○○ ZEER LAAG	BELANGRIJK

**BI:** Betrouwbaarheidsinterval; **OR:** Oddsratio; **SMD:** Standardised mean difference

a. Onbekend.

b. Er zijn geen head-to-head trials beschikbaar.

c. 95%-BI's zijn erg breed en zowel verenigbaar met klinisch relevant nadeel, geen effect en klinisch relevant voordeel.

d. Hoewel de meeste RCT's door de industrie zijn gesponsord, is hiervoor niet afgewaardeerd.

### Uitgangsvraag 3.4: Veiligheid van SGLT-2-remmers

**Tabel 45 - GRADE-profiel uitgangsvraag 3.4 Veiligheid SGLT-2-remmers**

Vraagstelling: SGLT-2-remmers versus placebo of actieve controle voor patiënten met T2DM

Literatuur: diverse systematische reviews

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal onderzoeken	Onderzoeksoptype	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	SGLT-2-remmers	Placebo of actieve controle	Relatief (95%-BI)	Absoluut (95%-BI)		
Sterfte aan alle oorzaken (Monami) (follow-up: gemiddeld 41,3 weken)												
32	gerandomiseerde trials	niet ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig <sup>b</sup>	ernstig <sup>c</sup>	niet ernstig	sterk vermoeden van publicatiebias <sup>d</sup>	342/26856 (1,3%)	243/14090 (1,7%)	<b>OR 0,70</b> (0,59 tot 0,83)	<b>5 minder per 1000</b> (van 3 minder tot 7 minder)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Sterfte aan alle oorzaken (Wu)												
57	gerandomiseerde trials	niet ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig <sup>e</sup>	ernstig <sup>c</sup>	niet ernstig	sterk vermoeden van publicatiebias <sup>d</sup>	346/19195 (1,8%)	262/10312 (2,5%)	<b>RR 0,71</b> (0,61 tot 0,83)	<b>7 minder per 1000</b> (van 4 minder tot 10 minder)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Sterfte aan alle oorzaken (CANVAS/CANVAS-R) (follow-up: gemiddeld 188 weken)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>f</sup>	niet ernstig	sterk vermoeden van publicatiebias <sup>g</sup>	400/5795 (6,9%) <sup>h</sup>	281/4347 (6,5%)	<b>HR 0,87</b> (0,74 tot 1,01)	<b>8 minder per 1000</b> (van 1 meer tot 16 minder)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Cardiovasculaire sterfte (Monami)												
23	gerandomiseerde trials	niet ernstig <sup>a,i</sup>	niet ernstig <sup>j</sup>	ernstig <sup>c</sup>	niet ernstig	sterk vermoeden van publicatiebias <sup>d</sup>	207/21963 (0,9%)	161/12943 (1,2%)	<b>OR 0,43</b> (0,36 tot 0,53)	<b>7 minder per 1000</b> (van 6 minder tot 8 minder)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Cardiovasculaire sterfte (Wu)												
57	gerandomiseerde trials	niet ernstig <sup>a,i</sup>	niet ernstig <sup>e</sup>	ernstig <sup>c</sup>	niet ernstig	sterk vermoeden van publicatiebias <sup>d</sup>	193/11083 (1,7%)	153/5660 (2,7%)	<b>RR 0,63</b> (0,51 tot 0,77)	<b>10 minder per 1000</b> (van 6 minder tot 13 minder)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Cardiovasculaire sterfte (CANVAS/CANVAS-R) (follow-up: gemiddeld 188 weken)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>f</sup>	niet ernstig	sterk vermoeden van publicatiebias <sup>g</sup>	268/5795 (4,6%) <sup>h</sup>	185/4347 (4,3%)	<b>HR 0,87</b> (0,72 tot 1,06)	<b>5 minder per 1000</b> (van 2 meer tot 12 minder)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Acuut coronair syndroom (totaal myocardinfarct, fataal en niet-fataal) (Monami)												
36	gerandomiseerde trials	niet ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig <sup>k</sup>	ernstig <sup>c</sup>	niet ernstig	sterk vermoeden van publicatiebias <sup>d</sup>	266/31199 (0,9%)	172/16088 (1,1%)	<b>OR 0,77</b> (0,63 tot 0,94)	<b>2 minder per 1000</b> (van 1 minder tot 4 minder)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Acuut coronair syndroom (niet-fataal myocardinfarct) (Wu)												
57	gerandomiseerde trials	niet ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig <sup>e</sup>	ernstig <sup>c</sup>	niet ernstig	sterk vermoeden van publicatiebias <sup>d</sup>	258/11083 (2,3%)	148/5660 (2,6%)	<b>RR 0,88</b> (0,72 tot 1,07)	<b>3 minder per 1000</b> (van 2 meer tot 7 minder)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Acuut coronair syndroom (fataal en niet-fataal myocardinfarct) (CANVAS/CANVAS-R) (follow-up: gemiddeld 188 weken)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>f</sup>	niet ernstig	sterk vermoeden van publicatiebias <sup>g</sup>			<b>HR 0,89</b> (0,73 tot 1,09)	Niet te berekenen	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Acuut coronair syndroom (niet-fataal myocardinfarct) (CANVAS/CANVAS-R) (follow-up: gemiddeld 188 weken)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>f</sup>	niet ernstig	sterk vermoeden van publicatiebias <sup>g</sup>	215/5795 (3,7%) <sup>h</sup>	159/4347 (3,7%)	<b>HR 0,85</b> (0,69 tot 1,05)	<b>5 minder per 1000</b> (van 2 meer tot 11 minder)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal onderzoeken	Onderzoeksozopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	SGLT-2-remmers	Placebo of actieve controle	Relatief (95%-BI)	Absoluut (95%-BI)		
Beroerte (Monami)												
34	gerandomiseerde trials	niet ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig	ernstig <sup>c</sup>	ernstig <sup>l</sup>	niet gevonden <sup>m</sup>	223/21844 (1,0%)	100/12776 (0,8%)	<b>OR 1,09</b> (0,86 tot 1,38)	<b>1 meer per 1000</b> (van 1 minder tot 3 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Beroerte (niet-fataal) (Wu)												
57	gerandomiseerde trials	niet ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig <sup>e</sup>	ernstig <sup>c</sup>	ernstig <sup>l</sup>	niet gevonden <sup>m</sup>	197/11083 (1,8%)	76/5660 (1,3%)	<b>RR 1,30</b> (1,00 tot 1,68)	<b>4 meer per 1000</b> (van 0 minder tot 9 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Beroerte (fataal en niet-fataal) (CANVAS/CANVAS-R) (follow-up: gemiddeld 188 weken)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>f</sup>	niet ernstig	sterk vermoeden van publicatiebias <sup>s</sup>			<b>HR 0,87</b> (0,69 tot 1,09)	Niet te berekenen	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Beroerte (niet-fataal) (CANVAS/CANVAS-R) (follow-up: gemiddeld 188 weken)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>f</sup>	niet ernstig	sterk vermoeden van publicatiebias <sup>s</sup>	158/5795 (2,7%) <sup>h</sup>	116/4347 (2,7%)	<b>HR 0,90</b> (0,71 tot 1,15)	<b>3 minder per 1000</b> (van 4 meer tot 8 minder)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Ziekenhuisopname door hartfalen (Wu)												
57	gerandomiseerde trials	niet ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig <sup>e</sup>	ernstig <sup>c</sup>	niet ernstig	sterk vermoeden van publicatiebias <sup>d</sup>	126/4687 (2,7%)	95/2333 (4,1%)	<b>RR 0,65</b> (0,50 tot 0,85)	<b>14 minder per 1000</b> (van 6 minder tot 20 minder)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Ziekenhuisopname door hartfalen (CANVAS/CANVAS-R) (follow-up: gemiddeld 188 weken)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>f</sup>	niet ernstig	sterk vermoeden van publicatiebias <sup>s</sup>	123/5795 (2,1%) <sup>h</sup>	120/4347 (2,8%)	<b>HR 0,67</b> (0,52 tot 0,87)	<b>9 minder per 1000</b> (van 4 minder tot 13 minder)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Genitale infecties (Wu, registratiedocumenten)												
6	gerandomiseerde trials	niet ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig <sup>n</sup>	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden <sup>o</sup>	1243/19835 (6,3%)	143/10847 (1,3%)	<b>RR 4,75</b> (4,00 tot 5,63)	<b>49 meer per 1000</b> (van 40 meer tot 61 meer)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	BELANGRIJK
Genitale infecties (Wu, gepubliceerde RCT's)												
57	gerandomiseerde trials	niet ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig <sup>p</sup>	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden <sup>o</sup>	1419/19702 (7,2%)	279/10094 (2,8%)	<b>RR 2,88</b> (2,48 tot 3,34)	<b>52 meer per 1000</b> (van 41 meer tot 65 meer)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	BELANGRIJK
Urineweginfecties (Wu, registratiedocumenten)												
6	gerandomiseerde trials	niet ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig <sup>e</sup>	niet ernstig	ernstig <sup>q</sup>	sterk vermoeden van publicatiebias <sup>d</sup>	1419/19835 (7,2%)	690/10847 (6,4%)	<b>RR 1,15</b> (1,06 tot 1,26)	<b>10 meer per 1000</b> (van 4 meer tot 17 meer)	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK
Urineweginfecties (Wu, gepubliceerde RCT's)												
57	gerandomiseerde trials	niet ernstig <sup>a</sup>	ernstig <sup>r</sup>	niet ernstig	niet ernstig <sup>s</sup>	sterk vermoeden van publicatiebias <sup>d</sup>	1852/17096 (10,8%)	972/8965 (10,8%)	<b>RR 1,02</b> (0,95 tot 1,10)	<b>2 meer per 1000</b> (van 5 minder tot 11 meer)	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK
Fracturen (Wu, registratiedocumenten)												
6	gerandomiseerde trials	niet ernstig <sup>a</sup>	ernstig <sup>t</sup>	niet ernstig	niet ernstig <sup>s</sup>	sterk vermoeden van publicatiebias <sup>d</sup>	301/19120 (1,6%)	161/10383 (1,6%)	<b>RR 0,99</b> (0,82 tot 1,21)	<b>0 minder per 1000</b> (van 3 minder tot 3 meer)	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK
Fracturen (Wu, gepubliceerde RCT's)												

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal onderzoeken	Onderzoeksoptzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	SGLT-2-remmers	Placebo of actieve controle	Relatief (95%-BI)	Absoluut (95%-BI)		
57	gerandomiseerde trials	niet ernstig <sup>a</sup>	ernstig <sup>u</sup>	niet ernstig	niet ernstig <sup>s</sup>	sterk vermoeden van publicatiebias <sup>d</sup>	254/8469 (3,0%)	142/4912 (2,9%)	<b>RR 0,96</b> (0,78 tot 1,18)	<b>1 minder per 1000</b> (van 5 meer tot 6 minder)	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK
Fracturen (CANVAS/CANVAS-R) (follow-up: gemiddeld 188 weken)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	ernstig <sup>v</sup>	niet ernstig	ernstig <sup>q</sup>	niet gevonden <sup>w</sup>			<b>HR 1,26</b> (1,04 tot 1,52)	Niet te berekenen	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK
Volumedepletie (Wu, registratiedocumenten)												
6	gerandomiseerde trials	niet ernstig <sup>a</sup>	ernstig <sup>x</sup>	niet ernstig	niet ernstig	sterk vermoeden van publicatiebias <sup>d</sup>	505/19835 (2,5%)	159/10847 (1,5%)	<b>RR 1,53</b> (1,27 tot 1,83)	<b>8 meer per 1000</b> (van 4 meer tot 12 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Volumedepletie (Wu, gepubliceerde RCT's)												
57	gerandomiseerde trials	niet ernstig <sup>a</sup>	ernstig <sup>y</sup>	niet ernstig	ernstig <sup>q</sup>	niet gevonden <sup>m</sup>	438/14402 (3,0%)	184/7782 (2,4%)	<b>RR 1,16</b> (0,98 tot 1,38)	<b>4 meer per 1000</b> (van 0 minder tot 9 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Amputaties (CANVAS/CANVAS-R) (follow-up: gemiddeld 188 weken)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	sterk vermoeden van publicatiebias <sup>s</sup>			<b>HR 1,97</b> (1,41 tot 2,75)	Niet te berekenen	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL

**BI:** Betrouwbaarheidsinterval; **OR:** Oddsratio; **RR:** Risicoratio; **HR:** Hazardratio

a. Volgens de auteurs was het risico op vertekening in de RCT's over het algemeen laag.

b.  $I^2 < 0,001$

c. Het resultaat is grotendeels bepaald door de EMPA REG OUTCOME trial (zie noot over cardiovasculaire veiligheidstrialen).

d. De grootste RCT (EMPA-REG OUTCOME), die de resultaten het meest beïnvloedde, is door de industrie gesponsord.

e.  $I^2 = 0\%$ .

f. Zie noot over cardiovasculaire veiligheidsonderzoeken.

g. De RCT is door de industrie gesponsord.

h. Aantallen uit appendix, omdat event rates per patiëntjaren niet kan worden weergegeven in GRADE.

i. Slechts een deel van de RCT's rapporteerde informatie over doodsoorzaken.

j. Geen belangrijke verschillen tussen RCT's of tussen SGLT-2-remmers.

k. De reductie was niet significant in de enige beschikbare trial met cardiovasculaire eindpunten (EMPA REG), maar alleen in RCT's met niet-cardiovasculaire eindpunten.

l. Alleen non-inferioriteit beoordeeld. De grens van een klinisch relevant nadeel ( $RR = 1,10$ ) wordt overschreden.

m. De grootste RCT (EMPA-REG OUTCOME), die de resultaten het meest beïnvloedde, is door de industrie gesponsord. Omdat de kwaliteit van bewijs al laag was, is hiervoor niet extra afgewaardeerd.

n.  $I^2 = 59\%$ . Omdat alle RR's echter een verhoogd risico aangaven, is hiervoor niet afgewaardeerd.

o. Invloed op de richting van de uitkomst door publicatiebias is niet te verwachten; daarom niet afgewaardeerd.

p.  $I^2 = 79\%$ . Omdat alle RR's echter een verhoogd risico aangaven, is hiervoor niet afgewaardeerd.

q. Alleen non-inferioriteit beoordeeld. De grens van een klinisch relevant nadeel ( $RR = 1,25$ ) wordt overschreden.

r.  $I^2 = 45\%$ .

s. Alleen non-inferioriteit beoordeeld. De grens van een klinisch relevant nadeel ( $RR = 1,10$ ) wordt niet overschreden.

t.  $I^2 = 29\%$ . Data uit CANVAS/CANVAS-R wijzen op een verhoogd risico, terwijl data uit sommige andere onderzoeken (naar dapagliflozine en empagliflozine) geen klinisch relevant verhoogd risico aangeven.

u.  $I^2 = 21\%$ . Data uit CANVAS/CANVAS-R wijzen op een verhoogd risico, terwijl data uit sommige andere onderzoeken (naar dapagliflozine en empagliflozine) geen klinisch relevant verhoogd risico aangeven.

v. Data uit CANVAS/CANVAS-R wijzen op een verhoogd risico, terwijl data uit sommige andere onderzoeken (naar dapagliflozine en empagliflozine) geen klinisch relevant verhoogd risico aangeven.

w. RCT is door de industrie gesponsord. Hiervoor is niet afgewaardeerd omdat er al voor twee andere factoren is afgewaardeerd.

x.  $I^2 = 40\%$ ; resultaten komen niet overeen met die uit gepubliceerde RCT's.

y.  $I^2 = 0\%$ , maar resultaten komen niet overeen met die uit registratiedocumenten.



## Uitgangsvraag 6.2: Insuline glargine en risico op borstkanker

**Tabel 46 - GRADE-profiel uitgangsvraag 6.2 Insuline glargine en risico op borstkanker**

Vraagstelling: Insuline glargine versus andere insulines voor type 2 diabetes mellitus

Literatuur: Colmers 2012

Aantal onderzoeken	Beoordeling kwaliteit van bewijs						Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
	Onderzoeksoepzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Insuline glargine	Insuline, niet glargine	Relatief (95%-BI)	Absoluut (95%-BI)		
Borstkanker (follow-up: range 1,9 jaar tot 6,3 jaar)												
6	observationale onderzoeken	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>a</sup>	niet gevonden	152/13389 (1,1%)	788/73778 (1,1%)	RR 1,36 (0,99 tot 1,86)	4 meer per 1000 (van 0 minder tot 9 meer)	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL

BI: Betrouwbaarheidsinterval; RR: Risicoratio

a. De marge van klinisch relevant nadeel wordt overschreden.

## Uitgangsvraag 7.2: Insuline glargine en risico op borstkanker

**Tabel 47 - GRADE-profiel uitgangsvraag 7.2 Veiligheid insuline degludec**

Vraagstelling: Insuline degludec versus insuline glargine voor type 2 diabetes mellitus - veiligheid<sup>a</sup>

Literatuur: Marso 2017

Aantal onderzoeken	Certainty assessment						Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
	Onderzoeksoepzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Insuline degludec	Insuline glargine	Relatief (95%-BI)	Absoluut (95%-BI)		
Sterfte (aan alle oorzaken) (follow-up: mediaan 1,99 jaar)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig <sup>b</sup>	ernstig <sup>c</sup>	niet ernstig <sup>d</sup>	sterk vermoeden van publicatiebias <sup>e</sup>	202/3818 (5,3%)	221/3819 (5,8%)	HR 0,91 (0,76 tot 1,11)	5 minder per 1000 (van 6 meer tot 14 minder)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Cardiovasculaire sterfte (follow-up: mediaan 1,99 jaar)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig <sup>b</sup>	ernstig <sup>c</sup>	ernstig <sup>f</sup>	niet gevonden <sup>g</sup>	136/3818 (3,6%)	142/3819 (3,7%)	HR 0,96 (0,76 tot 1,21)	1 minder per 1000 (van 8 meer tot 9 minder)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Myocardinfarct niet-fataal (follow-up: mediaan 1,99 jaar)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig <sup>b</sup>	ernstig <sup>c</sup>	niet ernstig <sup>f</sup>	sterk vermoeden van publicatiebias <sup>e</sup>	144/3818 (3,8%)	169/3819 (4,4%)	HR 0,85 (0,68 tot 1,06)	7 minder per 1000 (van 3 meer tot 14 minder)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Beroerte niet-fataal (follow-up: mediaan 1,99 jaar)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig <sup>b</sup>	ernstig <sup>c</sup>	niet ernstig <sup>h</sup>	sterk vermoeden van publicatiebias <sup>e</sup>	71/3818 (1,9%)	79/3819 (2,1%)	HR 0,90 (0,65 tot 1,23)	2 minder per 1000 (van 5 meer tot 7 minder)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Hartfalen												
0							Niet onderzocht.				-	CRUCIAAL
Alle tumoren (follow-up: mediaan 1,99 jaar)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig <sup>b</sup>	ernstig <sup>c</sup>	ernstig <sup>i</sup>	niet gevonden <sup>g</sup>	121/3818 (3,2%)	115/3819 (3,0%)	RR 1,05 (0,82 tot 1,35)	2 meer per 1000 (van 5 minder tot 11 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal onderzoeken	Onderzoeksopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Insuline degludec	Insuline glargine	Relatief (95%-BI)	Absoluut (95%-BI)		
Maligne tumoren (follow-up: mediaan 1,99 jaar)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig <sup>b</sup>	ernstig <sup>c</sup>	niet ernstig <sup>b</sup>	sterk vermoeden van publicatiebias <sup>e</sup>	93/3818 (2,4%)	99/3819 (2,6%)	RR 0,94 (0,71 tot 1,24)	<b>2 minder per 1000</b> (van 6 meer tot 7 minder)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
All adverse events (follow-up: mediaan 1,99 jaar)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig <sup>b</sup>	ernstig <sup>c</sup>	niet ernstig	sterk vermoeden van publicatiebias <sup>e</sup>	1488/3818 (39,0%)	1529/3819 (40,0%)	RR 0,97 (0,92 tot 1,03)	<b>11 minder per 1000</b> (van 12 meer tot 32 minder)	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK
Serious adverse events (follow-up: mediaan 1,99 jaar)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig <sup>b</sup>	ernstig <sup>c</sup>	niet ernstig	sterk vermoeden van publicatiebias <sup>e</sup>	1473/3818 (38,6%)	1517/3819 (39,7%)	RR 0,97 (0,92 tot 1,03)	<b>12 minder per 1000</b> (van 11 meer tot 33 minder)	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK

BI: Betrouwbaarheidsinterval; HR: Hazardratio; RR: Risicoratio

a. C in de uitgangsvraag is 'andere langwerkende insuline', maar alleen glargine is onderzocht.

b. Niet van toepassing: slechts één onderzoek.

c. Inclusie van deelnemers over de hele wereld en uit centra variërend van eerste lijn tot universitaire klinieken. Patiënten hadden bovendien allemaal een cardiovasculaire aandoening (patiënten van 50 jaar of ouder) of cardiovasculaire risicofactoren (patiënten van 60 jaar of ouder).

d. De marge van klinisch relevant nadeel wordt net overschreden. Omdat er echter al lage kwaliteit van bewijs is, wordt hiervoor niet verder afgewaardeerd.

e. Door de industrie uitgevoerde RCT.

f. Alleen non-inferioriteit beoordeeld. De marge van klinisch relevant nadeel wordt niet overschreden.

g. Door de industrie uitgevoerde RCT. Omdat de kwaliteit van bewijs al laag was, is hiervoor niet extra afgewaardeerd.

h. Vrij weinig events, maar de marge van klinisch relevant nadeel wordt niet overschreden. Daarom niet afgewaardeerd.

i. Alleen non-inferioriteit beoordeeld. Er is geen HR berekend, maar zelfberekende RR overschrijdtte marge van klinisch relevant nadeel.

## Uitgangsvraag 9: Sulfonylureumderivaten onderling vergeleken

### Tabel 48 - GRADE-profiel uitgangsvraag 9 Sulfonylureumderivaten onderling vergeleken - directe evidence

Vraagstelling: Sulfonylureumderivaten onderling vergeleken - directe evidence

Literatuur: Simpson 2015

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal onderzoeken	Onderzoeksopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Gliclazide	Andere SU's	Relatief (95%-BI)	Absoluut (95%-BI)		
Sterfte aan alle oorzaken - gliclazide vs glibenclamide - directe evidence (follow-up: range 0.5-14 jaar) <sup>a</sup>												
9	observationale onderzoeken <sup>b</sup>	niet ernstig	ernstig <sup>c</sup>	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden			<b>RR 0,66</b> (0,49 tot 0,88)	-	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Sterfte aan alle oorzaken - gliclazide vs glimpiride - directe evidence (follow-up: range 1,5-4,9 jaar) <sup>a</sup>												
4	observationale onderzoeken	niet ernstig	niet ernstig <sup>d</sup>	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden			<b>RR 0,67</b> (0,58 tot 0,78)	-	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Sterfte aan alle oorzaken - gliclazide vs tolbutamide - directe evidence (follow up: range 2-14 jaar) <sup>a</sup>												

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal onderzoeken	Onderzoeksopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Gliclazide	Andere SU's	Relatief (95%-BI)	Absoluut (95%-BI)		
3	observationale onderzoeken	niet ernstig	ernstig <sup>e</sup>	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden			<b>RR 0,59</b> (0,44 tot 0,81)	-	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Cardiovasculaire sterfte - gliclazide vs glibenclamide - directe evidence (follow up: range 0.5-14 jaar) <sup>a</sup>												
9	observationale onderzoeken <sup>b</sup>	niet ernstig	ernstig <sup>f</sup>	niet ernstig	ernstig <sup>g</sup>	niet gevonden			<b>RR 0,63</b> (0,41 tot 0,95)	-	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Cardiovasculaire sterfte - gliclazide vs glimepiride - directe evidence (follow-up: range 1,5-5 jaar) <sup>a</sup>												
4	observationale onderzoeken	niet ernstig	ernstig <sup>e</sup>	niet ernstig	ernstig <sup>g</sup>	niet gevonden			<b>RR 0,72</b> (0,49 tot 1,05)	-	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Cardiovasculaire sterfte - gliclazide vs tolbutamide - directe evidence (follow-up: range 2-14 jaar) <sup>a</sup>												
4	observationale onderzoeken	niet ernstig	niet ernstig <sup>h</sup>	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden			<b>RR 0,57</b> (0,43 tot 0,75)	-	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Myocardinfarct - gliclazide vs glibenclamide - directe evidence (follow-up: range 0,1-14 jaar) <sup>i</sup>												
4	observationale onderzoeken <sup>j</sup>	niet ernstig	niet ernstig <sup>k</sup>	niet ernstig	zeer ernstig <sup>l</sup>	niet gevonden			<b>RR 0,93</b> (0,69 tot 1,26)	-	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Myocardinfarct - gliclazide vs glimepiride - directe evidence (follow-up: range 0,1-14 jaar) <sup>i</sup>												
1	observationale onderzoeken <sup>j</sup>	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>m</sup>	niet gevonden			<b>RR 1,24</b> (0,78 tot 1,97)	-	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Myocardinfarct - gliclazide vs tolbutamide - directe evidence (follow-up: range 0,1-14 jaar) <sup>i</sup>												
2	observationale onderzoeken <sup>j</sup>	niet ernstig	niet ernstig <sup>n</sup>	niet ernstig	ernstig <sup>m</sup>	niet gevonden			<b>RR 1,33</b> (0,82 tot 2,16)	-	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL

**BI:** Betrouwbaarheidsinterval; **RR:** Risoratio

a. Gemiddelde follow-upduur per onderzoek.

b. 8 cohortonderzoeken, 1 RCT

c. Er is geen forestplot beschikbaar. I2 = 89%.

d. Er is geen forestplot beschikbaar. I2 = 21%.

e. Er is geen forestplot beschikbaar. I2 = 78%.

f. Er is geen forestplot beschikbaar. I2 = 87%.

g. De grens van een klinisch relevant voordeel wordt overschreden.

h. Er is geen forest plot beschikbaar. I2 = 54%.

i. This is the range of all studies included in the NMA. It is not reported which studies contribute to the outcome.

j. Misschien is er een RCT geïnccludeerd; dit is niet duidelijk beschreven.

k. Er is geen forestplot beschikbaar. I2 = 25%.

l. Het 95%-BI bevat zowel een klinisch relevant voordeel als een klinisch relevant nadeel.

m. De grens van een klinisch relevant nadeel wordt overschreden.

n. Er is geen forestplot beschikbaar. I2 = 0%.

**Tabel 49 - GRADE-profiel uitgangsvraag 9 Sulfonylureumderivaten onderling vergeleken - directe en indirecte evidence gecombineerd**

Vraagstelling: Sulfonylureumderivaten onderling vergeleken - directe en indirecte evidence gecombineerd

Bibliography: Simpson 2015

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal onderzoeken	Onderzoeksozopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Gliclazide	Andere SU's	Relatief (95%-BI)	Absoluut (95%-BI)		
Sterfte aan alle oorzaken - gliclazide vs glibenclamide - directe en indirecte evidence (follow-up: range 0,2 jaar tot 14 jaar) <sup>a</sup>												
18 <sup>b</sup>	observationale onderzoeken <sup>c</sup>	niet ernstig	niet ernstig <sup>d</sup>	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden			<b>RR 0,65</b> (0,53 tot 0,79)	-	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Sterfte aan alle oorzaken - gliclazide vs glimepiride - directe en indirecte evidence (follow-up: range 0,2 jaar tot 14 jaar) <sup>a</sup>												
18 <sup>b</sup>	observationale onderzoeken <sup>c</sup>	niet ernstig	niet ernstig <sup>d</sup>	niet ernstig	niet ernstig <sup>e</sup>	niet gevonden			<b>RR 0,78</b> (-- tot --)	-	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Sterfte aan alle oorzaken - gliclazide vs tolbutamide - directe en indirecte evidence (follow-up: range 0,2 jaar tot 14 jaar) <sup>a</sup>												
18 <sup>b</sup>	observationale onderzoeken <sup>c</sup>	niet ernstig	niet ernstig <sup>d</sup>	niet ernstig	niet ernstig <sup>e</sup>	niet gevonden			<b>RR 0,58</b> (-- tot --)	-	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Cardiovasculaire sterfte - gliclazide vs glibenclamide - directe en indirecte evidence (follow-up: range 0,2 jaar tot 14 jaar) <sup>a</sup>												
13 <sup>b</sup>	observationale onderzoeken <sup>f</sup>	niet ernstig	niet ernstig <sup>d</sup>	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden			<b>RR 0,60</b> (0,45 tot 0,84)	-	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Cardiovasculaire sterfte - gliclazide vs glimepiride - directe en indirecte evidence (follow-up: range 0,2 jaar tot 14 jaar) <sup>a</sup>												
13 <sup>b</sup>	observationale onderzoeken <sup>f</sup>	niet ernstig	niet ernstig <sup>d</sup>	niet ernstig	ernstig <sup>e</sup>	niet gevonden			<b>RR 0,76</b> (-- tot --)	-	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Cardiovasculaire sterfte - gliclazide vs tolbutamide - directe en indirecte evidence (follow-up: range 0,2 jaar tot 14 jaar) <sup>a</sup>												
13 <sup>b</sup>	observationale onderzoeken <sup>f</sup>	niet ernstig	niet ernstig <sup>d</sup>	niet ernstig	niet ernstig <sup>e</sup>	niet gevonden			<b>RR 0,54</b> (-- tot --)	-	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Myocardinfarct - gliclazide vs glibenclamide - directe en indirecte evidence (follow-up: range 0,1 jaar tot 14 jaar) <sup>g</sup>												
7 <sup>b</sup>	observationale onderzoeken <sup>h</sup>	niet ernstig	niet ernstig <sup>d</sup>	niet ernstig	zeer ernstig <sup>e</sup>	niet gevonden			<b>RR 1,01</b> (-- tot --)	-	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Myocardinfarct - gliclazide vs glimepiride - directe en indirecte evidence (follow-up: range 0,1 jaar tot 14 jaar) <sup>g</sup>												
7 <sup>b</sup>	observationale onderzoeken <sup>h</sup>	niet ernstig	niet ernstig <sup>d</sup>	niet ernstig	ernstig <sup>e</sup>	niet gevonden			<b>RR 1,15</b> (-- tot --)	-	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Myocardinfarct - gliclazide vs tolbutamide - directe en indirecte evidence (follow-up: range 0,1 jaar tot 14 jaar) <sup>g</sup>												
7 <sup>b</sup>	observationale onderzoeken <sup>h</sup>	niet ernstig	ernstig <sup>i</sup>	niet ernstig	ernstig <sup>e</sup>	niet gevonden			<b>RR 0,97</b> (-- tot --)	-	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL

**BI:** Betrouwbaarheidsinterval; **RR:** Riscioratio

a. Gemiddelde follow-upduur per onderzoek.

b. Aantal onderzoeken in het netwerk.

c. 12 cohortonderzoeken, 6 RTC's.

d. Komt overeen met de directe uitkomstmaat.

e. Geen betrouwbaarheidsintervallen of aantallen gerapporteerd. nauwkeurigheid overgenomen van directe effectmaten.

f. 8 cohortonderzoeken, 5 RCT's

- g. Dit is de range van alle onderzoeken die in de NMA zijn geïncludeerd. Welke onderzoeken aan de uitkomst bijdroegen, is niet gerapporteerd.  
 h. Misschien is er een RCT geïncludeerd; dit is niet duidelijk beschreven.  
 i. Effectmaat komt niet overeen met de directe effectmaat.

### Tabel 50 - GRADE-profiel uitgangsvraag 9 Sulfonylureumderivaten onderling vergeleken - secundaire uitkomsten

Vraagstelling: Sulfonylureumderivaten onderling vergeleken - secundaire uitkomsten

Literatuur: Chan 2015

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal onderzoeken	Onderzoeksoptzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Gliclazide	Andere SU's	Relatief (95%-BI)	Absoluut (95%-BI)		
HbA <sub>1c</sub> (gliclazide vs glibenclamide en glimepiride) (follow-up: range 16 weken tot 27 weken)												
5	gerandomiseerde trials	niet ernstig <sup>a</sup>	ernstig <sup>b</sup>	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden <sup>c</sup>	520	558	-	MD 0,12 lager (0,25 lager tot 0,01 hoger)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK
HbA <sub>1c</sub> (gliclazide vs glimepiride) (follow-up: 27 weken)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	388	427	-	MD 0,11 lager (0,26 lager tot 0,04 hoger)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	BELANGRIJK
Hypoglykemie (gliclazide vs glibenclamide en glimepiride) (follow-up: range 16 weken tot 27 weken)												
3	gerandomiseerde trials	ernstig <sup>d</sup>	niet ernstig <sup>e</sup>	niet ernstig	ernstig <sup>f</sup>	niet gevonden <sup>g</sup>	18/469 (3,8%)	43/500 (8,6%)	RR 0,47 (0,27 tot 0,79)	46 minder per 1000 (van 18 minder tot 63 minder)	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK
Hypoglykemie (gliclazide vs glimepiride) (follow-up: 27 weken) <sup>h</sup>												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>i</sup>	niet gevonden	15/403 (3,7%)	39/439 (8,9%)	RR 0,42 (0,23 tot 0,75)	52 minder per 1000 (van 22 minder tot 68 minder)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK

**BI:** Betrouwbaarheidsinterval; **MD:** Mean difference; **RR:** Risicoratio

- a. Geen toelichting gegeven - Risk-of-Bias analyse was niet gerapporteerd in het artikel.  
 b. Er waren grote verschillen tussen de onderzoeken, 95%-BI's overlappen nauwelijks. I<sub>2</sub> = 77%.  
 c. De meta-analyse is gesubsidieerd door Servier, maar de kans dat dit de resultaten heeft beïnvloed is klein.  
 d. Hypoglykemieën waren niet goed gedefinieerd. Geen Risk-of-Bias analyse gedaan.  
 e. 95%-BI's overlappen, I<sub>2</sub> = 0%.  
 f. Er waren slechts 61 patiënten met een hypoglykemie. De grens van een klinisch relevant voordeel werd overschreden.  
 g. De meta-analyse is gesubsidieerd door Servier, maar omdat de kwaliteit van bewijs laag was, is hiervoor niet verder afgewaardeerd.  
 h. Bevestigd, bloedglucosewaarde < 3 mmol/l.  
 i. Er waren slechts 54 patiënten met een hypoglykemie.

### Tabel 51 - GRADE-profiel uitgangsvraag 9 Gliclazide (toegevoegd aan metformine) versus andere SU's (toegevoegd aan metformine)

**Vraagstelling:** Gliclazide (toegevoegd aan metformine) versus andere sulfonylureumderiaten (toegevoegd aan metformine) voor type 2 diabetes

**Literatuur:** Andersen 2016

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal onderzoeken	Onderzoeksoptzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Gliclazide	Andere SU's	Relatief (95%-BI)	Absoluut (95%-BI)		
HbA <sub>1c</sub> - gliclazide vs glimepiride (follow-up: range 16 weken tot 52 weken)												
21 <sup>a</sup>	gerandomiseerde trials	ernstig <sup>b</sup>	niet ernstig	niet ernstig <sup>c</sup>	ernstig <sup>d</sup>	niet gevonden			-	MD 0,1 lager (0,52 lager tot 0,33 hoger)	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK
Hypoglykemie - gliclazide vs glimepiride (follow-up: range 16 weken tot 52 weken)												
27 <sup>a</sup>	gerandomiseerde trials	ernstig <sup>e</sup>	niet ernstig	niet ernstig <sup>c</sup>	ernstig <sup>f</sup>	niet gevonden	-/847	-/2981	OR 0,40 (0,13 tot 1,27)	-	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK
Hypoglykemie - gliclazide vs glibenclamide (follow-up: range 16 weken tot 52 weken)												
27 <sup>a</sup>	gerandomiseerde trials	ernstig <sup>e</sup>	niet ernstig	niet ernstig <sup>c</sup>	ernstig <sup>f</sup>	niet gevonden	-/847	-/261	OR 0,21 (0,03 tot 1,48)	-	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK

**BI:** Betrouwbaarheidsinterval; **MD:** Mean difference; **RR:** Risicoratio

a. Aantal onderzoeken in het netwerk.

b. Slechts 10 onderzoeken hadden een Jadad-score van 5; 3 onderzoeken hadden een Jadad-score van 4; 8 onderzoeken hadden een Jadad-score van 3. Meestal werd de maximale score niet gehaald vanwege ontbrekende informatie over de randomisatie of omdat de onderzoeken niet geblindeerd waren.

c. Resultaten zijn van een netwerk meta-analyse. Er was slechts één head-to-head-onderzoek geïnccludeerd. Omdat de resultaten echter overeenkomen met de directe evidence (zonder metformine) is hiervoor niet afgewaardeerd.

d. Het 95%-BI overschrijdt de marge van een klinisch relevant voordeel (-0.5).

e. Slechts 11 onderzoeken hadden een Jadad-score van 5; 5 onderzoeken hadden een Jadad-score van 4; 11 onderzoeken hadden een Jadad-score van 3. Meestal werd de maximale score niet gehaald vanwege ontbrekende informatie over de randomisatie of omdat de onderzoeken niet geblindeerd waren.

f. Het 95%-BI overschrijdt de marges van een klinisch relevant voordeel en van een klinisch relevant nadeel. Omdat de kwaliteit van bewijs al laag was, is hiervoor slechts met één niveau afgewaardeerd.

### Uitgangsvraag 10.3: Veiligheid van pioglitazon

#### Tabel 52 - GRADE-profiel uitgangsvraag 10 Veiligheid van pioglitazon

**Vraagstelling:** Pioglitazon versus placebo of actieve controle voor type 2 diabetes mellitus - veiligheid

**Literatuur:** diverse systematische reviews

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal onderzoeken	Onderzoeksoptzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Pioglitazon	Placebo of actieve controle	Relatief (95%-BI)	Absoluut (95%-BI)		
Sterfte aan alle oorzaken (vergeleken met placebo) (follow-up: 34,5 maanden)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>a</sup>	ernstig <sup>b</sup>	niet gevonden <sup>c</sup>	177/2605 (6,8%)	186/2633 (7,1%)	HR 0,96 (0,78 tot 1,18)	3 minder per 1000 (van 12 meer tot 15 minder)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Sterfte aan alle oorzaken (vergeleken met metformine) (follow up: range 24 weken tot 52 weken)												
4	gerandomiseerde trials	ernstig <sup>d</sup>	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig <sup>b,e</sup>	niet gevonden	3/835 (0,4%)	4/919 (0,4%)	OR 0,91 (0,22 tot 3,72)	0 minder per 1000 (van 3 minder tot 12 meer)	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal onderzoeken	Onderzoeksofzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Pioglitazon	Placebo of actieve controle	Relatief (95%-BI)	Absoluut (95%-BI)		
Sterfte aan alle oorzaken (vergeleken met metformine)												
1	observationale onderzoeken	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>b</sup>	niet gevonden			<b>HR 1,08</b> (0,78 tot 1,51)	-	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Sterfte aan alle oorzaken (vergeleken met glibenclamide) (follow-up: 56 weken)												
1	gerandomiseerde trials	ernstig <sup>d</sup>	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig <sup>e</sup>	niet gevonden	0/251 (0,0%)	2/251 (0,8%)	Niet te berekenen		⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Sterfte aan alle oorzaken (vergeleken met sulfonyleureumderivaten)												
1	observationale onderzoeken	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden			<b>HR 0,59</b> (0,43 tot 0,81)	-	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Sterfte aan alle oorzaken (vergeleken met insuline) (follow-up: gemiddeld 2,2 jaar)												
1	observationale onderzoeken	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	670/38588 (1,7%)	1598/17948 (8,9%)	<b>HR 0,33</b> (0,31 tot 0,36)	<b>59 minder per 1000</b> (van 56 minder tot 61 minder)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Cardiovasculaire sterfte (vergeleken met placebo) (follow-up: 34,5 maanden)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>a</sup>	ernstig <sup>b</sup>	niet gevonden <sup>c</sup>	127/2605 (4,9%)	136/2633 (5,2%)	<b>RR 0,94</b> (0,75 tot 1,19) <sup>f</sup>	<b>3 minder per 1000</b> (van 10 meer tot 13 minder)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Cardiovasculaire sterfte (vergeleken met metformine) (follow-up: range 24 weken tot 28 weken)												
2	gerandomiseerde trials	ernstig <sup>d</sup>	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig <sup>e</sup>	niet gevonden	0/39 (0,0%)	0/39 (0,0%)	Niet te berekenen		⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Niet-fataal myocardinfarct (vergeleken met placebo) (follow-up: 34,5 maanden)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig	sterk vermoeden van publicatiebias <sup>h</sup>	119/2605 (4,6%)	144/2633 (5,5%)	<b>HR 0,83</b> (0,65 tot 1,06)	<b>9 minder per 1000</b> (van 3 meer tot 19 minder)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Acuut coronair syndroom (vergeleken met placebo) (follow-up: 34,5 maanden)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig <sup>i</sup>	sterk vermoeden van publicatiebias <sup>h</sup>	56/2605 (2,1%)	72/2633 (2,7%)	<b>HR 0,78</b> (0,55 tot 1,11)	<b>6 minder per 1000</b> (van 3 meer tot 12 minder)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Myocardinfarct (vergeleken met metformine) (follow-up: range 24 weken tot 48 weken)												
2	gerandomiseerde trials	ernstig <sup>d</sup>	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig <sup>e</sup>	niet gevonden	0/39 (0,0%)	0/39 (0,0%)	Niet te berekenen		⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Myocardinfarct (vergeleken met metformine)												
3	observationale onderzoeken	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>b</sup>	niet gevonden			<b>RR 1,02</b> (0,75 tot 1,38)	-	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Myocardinfarct (vergeleken met Sulfonyleureumderivaten) (follow-up: 6 jaar)												
1	observationale onderzoeken	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>b</sup>	niet gevonden			<b>HR 0,72</b> (0,19 tot 2,77)	-	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Beroerte (vergeleken met placebo) (follow-up: 34,5 maanden)												

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal onderzoeken	Onderzoeksoptzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Pioglitazon	Placebo of actieve controle	Relatief (95%-BI)	Absoluut (95%-BI)		
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig	sterk vermoeden van publicatiebias <sup>h</sup>	86/2605 (3,3%)	107/2633 (4,1%)	<b>HR 0,81</b> (0,61 tot 1,07)	<b>8 minder per 1000</b> (van 3 meer tot 16 minder)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Beroerte (vergeleken met Sulfonylureumderivaten) (follow-up: 6 jaar)												
1	observationale onderzoeken	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>b</sup>	niet gevonden			<b>HR 0,59</b> (0,06 tot 6,03)	-	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Hartfalen (vergeleken met placebo) (follow-up: 34,5 maanden)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>a</sup>	ernstig <sup>b</sup>	niet gevonden <sup>c</sup>	281/2605 (10,8%)	198/2633 (7,5%)	<b>RR 1,43</b> (1,21 tot 1,71) <sup>f</sup>	<b>32 meer per 1000</b> (van 16 meer tot 53 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Hartfalen (vergeleken met metformine) (follow-up: 6 jaar)												
2	observationale onderzoeken	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>b</sup>	niet gevonden			<b>RR 1,14</b> (0,86 tot 1,50)	-	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Hartfalen (vergeleken met metformine) (follow-up: 8 jaar)												
1	observationale onderzoeken	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>b</sup>	niet gevonden			<b>HR 1,38</b> (1,00 tot 1,90)	-	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Hartfalen (vergeleken met Sulfonylureumderivaten) (follow-up: 6 jaar)												
2	observationale onderzoeken	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>b</sup>	niet gevonden			<b>RR 1,30</b> (0,90 tot 1,87)	-	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Hartfalen (vergeleken met Sulfonylureumderivaten) (follow-up: 8 jaar)												
1	observationale onderzoeken	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>b</sup>	niet gevonden			<b>HR 1,05</b> (0,77 tot 1,43)	-	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Blaaskanker (vergeleken met placebo, metformine of glibenclamide)												
3	gerandomiseerde trials	ernstig <sup>d</sup>	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>b</sup>	niet gevonden	16/3929 (0,4%)	6/3949 (0,2%)	<b>OR 2,51</b> (1,09 tot 5,80)	<b>2 meer per 1000</b> (van 0 minder tot 7 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Blaaskanker (vergeleken met geen pioglitazon)												
8	observationale onderzoeken	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>b</sup>	niet gevonden			<b>OR 1,21</b> (1,09 tot 1,35)	-	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Diarree (vergeleken met metformine)												
4	gerandomiseerde trials	ernstig <sup>d</sup>	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	34/1054 (3,2%)	145/1153 (12,6%)	<b>OR 0,26</b> (0,18 tot 0,37) <sup>f</sup>	<b>90 minder per 1000</b> (van 75 minder tot 101 minder)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK
Misselijkheid (vergeleken met metformine)												
2	gerandomiseerde trials	ernstig <sup>d</sup>	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	21/760 (2,8%)	42/843 (5,0%)	<b>OR 0,55</b> (0,33 tot 0,93) <sup>f</sup>	<b>22 minder per 1000</b> (van 3 minder tot 33 minder)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK
Diarree (vergeleken met Sulfonylureumderivaten)												



Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal onderzoeken	Onderzoeksozopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Pioglitazon	Placebo of actieve controle	Relatief (95%-BI)	Absoluut (95%-BI)		
2	gerandomiseerde trials	ernstig <sup>d</sup>	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>b</sup>	niet gevonden	108/1302 (8,3%)	96/1297 (7,4%)	<b>OR 1,12</b> (0,86 tot 1,46) <sup>f</sup>	<b>8 meer per 1000</b> (van 10 minder tot 30 meer)	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK
Pneumonie (vergeleken met placebo, metformine of gliclazide)												
5	gerandomiseerde trials	ernstig <sup>d</sup>	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>b</sup>	niet gevonden	60/3055 (2,0%)	37/3077 (1,2%)	<b>OR 1,63</b> (1,09 tot 2,46) <sup>f</sup>	<b>7 meer per 1000</b> (van 1 meer tot 17 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Fracturen												
4	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>g</sup>	ernstig <sup>b</sup>	niet gevonden	133/2805 (4,7%)	87/2803 (3,1%)	<b>RR 1,52</b> (1,17 tot 1,99)	<b>16 meer per 1000</b> (van 5 meer tot 31 meer)	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK

**BI:** Betrouwbaarheidsinterval; **HR:** Hazardratio; **OR:** Oddsratio; **RR:** Risicoratio

a. Patiënten met diabetes type 2 en macrovasculaire morbiditeit (MI, beroerte, PCI of bypass chirurgie ten minste zes maanden voor inclusie, acuut coronair syndroom ten minste drie maanden voor inclusie, of objectieve aanwijzingen voor coronary artery disease of arteriële obstructie in het been).

b. Het 95%-BI overschrijdt de grens van klinisch relevant nadeel.

c. Gesponsord door de farmaceutische industrie, maar omdat de kwaliteit van bewijs al laag is, is hiervoor niet extra afgewaardeerd.

d. (Overgenomen van auteurs review.)

e. Erg weinig deelnemers en zeer breed betrouwbaarheidsinterval.

f. Niet gerapporteerd, maar zelf berekend met ruwe aantallen.

g. Erg weinig deelnemers en geen enkele gebeurtenis.

h. Gesponsord door de farmaceutische industrie.

i. Al waren er maar 128 gebeurtenissen.

j. Er werden niet alleen diabetespatiënten geïncludeerd, maar ook patiënten met prediabetes of insulineresistentie.

## Uitgangsvraag 14: Veiligheid van insuline

**Tabel 53 - GRADE-profiel uitgangsvraag 14 Veiligheid van insuline**

**Vraagstelling:** Insuline versus placebo/dieet voor type 2 diabetes mellitus - cardiovasculaire uitkomsten

**Literatuur:** Erpeldinger 2016

Aantal onderzoeken	Beoordeling kwaliteit van bewijs						Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
	Onderzoeksofzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Insuline	Placebo/dieet	Relatief (95%-BI)	Absoluut (95%-BI)		
Sterfte (aan alle oorzaken) (follow-up: 10 jaar)												
2	gerandomiseerde trials	ernstig <sup>a</sup>	ernstig <sup>b</sup>	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	288/1325 (21,7%)	250/1101 (22,7%)	<b>RR 0,92</b> (0,80 tot 1,07)	<b>18 minder per 1000</b> (van 16 meer tot 45 minder)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Sterfte aan cardiovasculaire oorzaken (follow-up: 10 jaar)												
2	gerandomiseerde trials	ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>c</sup>	niet gevonden	167/1325 (12,6%)	141/1101 (12,8%)	<b>RR 0,95</b> (0,77 tot 1,18)	<b>6 minder per 1000</b> (van 23 meer tot 29 minder)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Myocardinfarct (totaal) (follow-up: 10 jaar)												
2	gerandomiseerde trials	ernstig <sup>a</sup>	ernstig <sup>d</sup>	niet ernstig	ernstig <sup>c</sup>	niet gevonden	242/1325 (18,3%)	189/1101 (17,2%)	<b>RR 1,07</b> (0,90 tot 1,28)	<b>12 meer per 1000</b> (van 17 minder tot 48 meer)	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Beroerte (follow up: 10 jaar)												
1	gerandomiseerde trials	ernstig <sup>a</sup>	ernstig <sup>b</sup>	niet ernstig	ernstig <sup>c,e</sup>	niet gevonden	42/911 (4,6%)	47/896 (5,2%)	<b>RR 0,88</b> (0,59 tot 1,32)	<b>6 minder per 1000</b> (van 17 meer tot 22 minder)	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Hartfalen - niet gerapporteerd												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

**BI:** Betrouwbaarheidsinterval; **RR:** Risicoratio

- Ernstige methodologische beperkingen, zoals geen blinding en eindpunten toegevoegd gedurende de looptijd van het onderzoek.
- De resultaten van de cohortonderzoeken komen hiermee niet overeen.
- Het 95%-BI overschrijdt de grens van klinisch relevant nadeel.
- Niet alle individuele onderzoeksresultaten overlappen met de gepoolde effectmaat. I2=88%.
- Erg weinig events.

### Tabel 54 - GRADE-profiel uitgangsvraag 14 Veiligheid van insuline

Vraagstelling: Insuline versus andere bloedglucoseverlagende middelen voor type 2 diabetes mellitus - cardiovasculaire uitkomsten

Literatuur: Erpeldinger 2016

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal onderzoeken	Onderzoeksopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Insuline	Andere bloedglucoseverlagende middelen	Relatief (95%-BI)	Absoluut (95%-BI)		
Sterfte (aan alle oorzaken) (follow-up: range 24 weken tot 10 jaar)												
7	gerandomiseerde trials	ernstig <sup>a</sup>	ernstig <sup>b</sup>	ernstig <sup>c</sup>	niet ernstig	niet gevonden	1346/8796 (15,3%)	1301/9116 (14,3%)	<b>RR 1,01</b> (0,94 tot 1,09)	<b>1 meer per 1000</b> (van 9 minder tot 13 meer)	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Sterfte aan cardiovasculaire oorzaken (follow-up: range 24 weken tot 10 jaar)												
4	gerandomiseerde trials	ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig	ernstig <sup>c</sup>	niet ernstig	niet gevonden	802/8003 (10,0%)	775/7915 (9,8%)	<b>RR 1,00</b> (0,91 tot 1,09)	<b>0 minder per 1000</b> (van 9 minder tot 9 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Myocardinfarct (totaal) (follow-up: range 24 weken tot 10 jaar)												
4	gerandomiseerde trials	ernstig <sup>a</sup>	ernstig <sup>b</sup>	ernstig <sup>c</sup>	niet ernstig	niet gevonden	485/7528 (6,4%)	518/7889 (6,6%)	<b>RR 1,04</b> (0,92 tot 1,17)	<b>3 meer per 1000</b> (van 5 minder tot 11 meer)	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Beroerte (totaal) (follow-up: range 24 weken tot 10 jaar)												
2	gerandomiseerde trials	ernstig <sup>a</sup>	ernstig <sup>b</sup>	ernstig <sup>c</sup>	niet ernstig	niet gevonden	373/7175 (5,2%)	397/7507 (5,3%)	<b>RR 0,99</b> (0,86 tot 1,13)	<b>1 minder per 1000</b> (van 7 minder tot 7 meer)	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Hartfalen - niet gerapporteerd												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

**BI:** Betrouwbaarheidsinterval; **RR:** Risoratio

a. Ernstige methodologische beperkingen, zoals geen blinding en eindpunten toegevoegd gedurende de looptijd van het onderzoek.

b. De resultaten van de cohortonderzoeken komen hiermee niet overeen.

c. De resultaten werden voor het grootste gedeelte bepaald door de ORIGIN-trial, een RCT onder patiënten met diabetes mellitus óf IFG/IGT, leeftijd 50 jaar of ouder en daarnaast minimaal een cardiovasculaire risicofactor of eerder cardiovasculair event.

## Tabel 55 - GRADE-profiel uitgangsvraag 14 Veiligheid van insuline

Vraagstelling: Insuline versus controle voor type 2 diabetes mellitus - kanker

Literatuur: Wu 2015

Aantal onderzoeken	Beoordeling kwaliteit van bewijs						Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
	Onderzoeksopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Insuline	Controle	Relatief (95%-BI)	Absoluut (95%-BI)		
Kanker incidentie - RCT's (follow-up: range 16 weken tot 84 weken)												
12	gerandomiseerde trials	ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig <sup>b</sup>	ernstig <sup>c</sup>	niet ernstig	niet gevonden	5/1922 (0,3%)	6/2012 (0,3%)	<b>RR 1,00</b> (0,88 tot 1,13)	<b>0 minder per 1000</b> (van 0 minder tot 0 minder)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Kanker incidentie - cohortonderzoeken (follow-up: range 1.5 jaar tot 34 jaar)												
22	observationale onderzoeken	niet ernstig <sup>d</sup>	ernstig <sup>e</sup>	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	67.322/4.152.379 (1,6%) <sup>f</sup>		<b>RR 1,11</b> (1,04 tot 1,20)	<b>1 minder per 1000</b> (van 1 minder tot 1 minder)	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Kanker incidentie - patiënt-controleonderzoeken												
33	observationale onderzoeken	ernstig <sup>g</sup>	ernstig <sup>h</sup>	niet ernstig	ernstig <sup>i</sup>	niet gevonden	64.504 patiënten 181.804 controles		<b>OR 1,40</b> (1,12 tot 1,75)	<b>5 meer per 1000</b> (van 2 meer tot 10 meer)	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Kanker sterfte - cohortonderzoeken (follow-up: range 3 jaar tot 12 jaar)												
11	observationale onderzoeken	niet ernstig <sup>j</sup>	ernstig <sup>k</sup>	niet ernstig	ernstig <sup>l</sup>	sterk vermoeden van publicatiebias <sup>l</sup>	28.002/2.449.290 (1,1%)		<b>RR 1,19</b> (0,80 tot 1,77)	<b>1 minder per 1000</b> (van 1 minder tot 2 minder)	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL

**BI:** Betrouwbaarheidsinterval; **RR:** Risicoratio; **OR:** Oddsratio

a. Auteurs hebben alle 12 RCT's aangemerkt als hoog risico op vertekening.

b. I2 = 0%.

c. Geselecteerde groepen deelnemers.

d. De auteurs hebben risico op vertekening beoordeeld: 18 laag, 4 redelijk.

e. I2 = 83%. Verschillende RR's overlappen niet met de gepoolde RR.

f. Dit zijn de totale aantallen. Ze zijn niet gesplitst naar insuline en controle.

g. De auteurs hebben risico op vertekening beoordeeld: 18 laag, 14 redelijk, 1 hoog.

h. I2 = 97%. Verschillende RR's overlappen niet met de gepoolde RR.

i. De grens van klinisch relevant nadeel wordt overschreden.

j. De auteurs hebben risico op vertekening beoordeeld: 8 laag, 2 redelijk, 1 hoog.

k. I2 = 98%. Verschillende RR's overlappen niet met de gepoolde RR.

l. Egger's test: p = 0,02.

## Bijlage 4 Evidencetabellen

### Uitgangsvraag 1.2: DPP-4-remmers: plaatsbepaling stap 3 van de behandeling

**Tabel 56 - Evidencetabel DPP-4-remmers stap 3, onderzoek 1**

Onderzoek 1	[Nogueira 2014]
Bibliographic reference	Nogueira, 2014
Source of funding	Supported by fundacao de amparo a pesquisa Sao Paulo (openbare instelling, verstreken subsidies, financiering vanuit de overheid)
Competing interest	No competing interest
Setting	Outpatients
<b>Methods</b>	
Study design	Randomized, open-label trial
Eligibility criteria	<ul style="list-style-type: none"><li>- Adult with type 2 diabetes, inadequately controlled with metformin plus glyburide (glibenclamide)</li><li>- Exclusion criteria were severe heart failure, respiratory failure, uncontrolled hypertension, coronary heart disease, arrhythmias, hepatic and renal dysfunctions, endocrine and gastrointestinal disorders, malignancy, alcohol abuse, use of insulin, beta blockers or calcium channel antagonists, type 1 diabetes.</li></ul>
Interventions	<ol style="list-style-type: none"><li>1. sitagliptine 100 mg daily</li><li>2. bedtime NPH insulin- final dose 11,0 ± 6,7 IU</li></ol>
Primary outcome measure	<ul style="list-style-type: none"><li>- HbA<sub>1c</sub></li><li>- Fasting plasma glucose</li><li>- Lipid profile</li><li>- C-reactive protein</li><li>- Active glucagon-like peptide</li><li>- Blood pressure</li><li>- Left ventricular diastolic dysfunction</li><li>- Body weight</li></ul>
Secondary outcome measure(s)	-
Sample size	35
Randomization method	Not described
<b>Results</b>	

Numbers	N = 35 (randomized patients) 1. 18 2. 17
Study duration	Follow-up was 24 weeks
Patients characteristics and group comparability	1. Age (yr): 55,1 (SD 6,7); Female: 50,0% 2. Age (yr): 58,4 (SD 6,9); Female: 64,7%  There were no significant differences between the groups in baseline or demographic characteristics, besides LDL-cholesterol was lower in the sitagliptine group (p = 0,019)
Effect size	<p><b>HbA1C (%)</b></p> <p>1. Baseline 8,0 ± 0,6; after 24-wks 7,3 ± 0,8 2. Baseline 8,1 ± 0,7; after 24-wks 7,3 ± 0,7 P &lt; 0,001 for the difference between before and after treatments; no in between groups difference.</p> <p><b>Body weight (kg)</b></p> <p>1. Baseline 69,4 ± 12,0; after 24-wks 69,9 ± 11,4 2. Baseline 73,1 ± 10,1; after 24-wks 74,0 ± 10,4 No significant differences</p> <p><b>Fasting glucose (mg/dL)</b></p> <p>1. Baseline 136,5 ± 30,0; after 24-wks 125,6 ± 33,4 2. Baseline 159,2 ± 38,0; after 24-wks 111,6 ± 30,4 P &lt; 0,001 for the difference between before and after treatments; no in between groups difference.</p> <p><b>LDL-cholesterol (mg/dL)</b></p> <p>1. Baseline 96,6 ± 32,0; after 24-wks 101,9 ± 26,7 2. Baseline 114,1 ± 21,0; after 24-wks 121,8 ± 25,6 P = 0,0019 for the difference between the groups before and after treatments.</p> <p><b>Active GLP-1 (pmol/l)</b></p> <p>1. Baseline 5,0 ± 2,3; after 24-wks 15,3 ± 10,3 2. Baseline 5,0 ± 2,4; after 24-wks 5,6 ± 2,1 P = 0,001 for the difference between the groups after treatments.</p> <p><b>Left ventricular diastolic dysfunction</b></p> <p>1. Baseline 53%; after 24-wks: improvement in 75% of pts 2. Baseline 64%; improvement in 11% of pts OR 24; 95%-BI 1,74-331</p> <p>No significant differences in blood pressure and C-reactive protein</p>

## Critical appraisal

Authors conclusion	Among patients with type 2 diabetes, sitagliptin and bedtime NPH were similarly effective on glucose control. Improvement in Left ventricular diastolic dysfunction in T2DM patients treated with sitagliptin was suggested, probably related to the increase of aGLP-1 levels. Therefore, DPP-4 inhibitor seems to have cardioprotective effects independent of glucose control and may have a role in prevention of diabetic cardiomyopathy.
Results validity	See RoB assessment table
Other /Addendum	<ul style="list-style-type: none"><li>- Median follow-up: only 24 weeks</li><li>- Very high risk of bias</li><li>- Six patients (3 SITA, 3 NPH) did not complete echocardiographic evaluation and were not included in this analysis.</li></ul>

## Tabel 57 - Evidencetabel DPP-4-remmers stap 3, onderzoek 2

Onderzoek 2	[Aschner 2012]
Bibliographic reference	Aschner, 2012
Source of funding	Funded by Sanofi-Aventis (producent of insulin glargin)
Competing interest	All authors were either employees of Sanofi-Aventis or had served on advisory boards for pharmaceutical companies and received research support.
Setting	Not described

## Methods

Study design	Randomized, open-label trial
Eligibility criteria	<ul style="list-style-type: none"><li>- Adult (35-70 yrs) with type 2 diabetes, inadequately controlled with metformin; HbA<sub>1c</sub> 7%-11%, BMI 25-45 kg/m<sup>2</sup></li><li>- Exclusion criteria were treatment with oral glucose-lowering drugs other than metformin within the past 3 months, combination treatment with metformin plus a sulphonylurea in the past year, previous treatment with GLP-1 agonist or DPP-4-inhibitors, fasting plasma glucose &gt; 15,4 mmol/l, impaired renal function or hepatic function, or any disorder (present or expected) that the investigator felt would compromise the patient's safety or restrict the patient's successful participation in the study</li></ul>
Interventions	<ol style="list-style-type: none"><li>1. metformin + insulin glargin, titration to attain self-monitored fasting plasma glucose concentrations 4-5,5 mmol/l.</li><li>2. metformin + sitagliptin 100 mg 1 dd</li></ol>
Primary outcome measure	<ul style="list-style-type: none"><li>- HbA<sub>1c</sub></li><li>- HbA<sub>1c</sub> less than 7 or 6,5%</li><li>- Fasting plasma glucose</li><li>- Lipid profile</li><li>- Adverse events</li><li>- Body weight</li></ul>

- Vital signs
- Hypoglycaemia:
  - o Symptomatic: typical symptoms with or without confirmation by a plasma glucose < 4,0 mmol/l.
  - o Severe symptomatic: episodes necessitating assistance from another person and a measured plasma glucose lower than 2,0 mmol/l or with prompt recovery after oral carbohydrate, intravenous glucose, or glucagon administration.

Secondary outcome measure(s) -

Sample size 515

Randomization method Interactive voice response system, random sequence generation, stratified by centre

**Results**

Numbers N = 515 (randomized patients)  
 1. 227  
 2. 253

Study duration Follow-up was 24 weeks

Patients characteristics and group comparability  
 1. Age (yr): 53,9 (SD 8,9); Female: 50%  
 2. Age (yr): 53,3 (SD 8,7); Female: 48%

There were no significant differences between the groups in baseline or demographic characteristics.

Effect size  
**HbA<sub>1c</sub>**  
 1. MD -1,72% (SD 0,06)/-18,8 mmol/mol (SD 0,7)  
 2. MD -1,13% (SD 0,06)/-12,4 mmol/mol (SD 0,7)  
 In between group difference -0,59% (95%-CI -0,77 to -0,42) or -6,4 mmol/mol (95%-CI -8,4 to -4,6); P < 0,001.

**HbA<sub>1c</sub> < 7%**  
 1. 68%  
 2. 42%  
 P < 0,0001

**HbA<sub>1c</sub> < 6,5%**  
 1. 40%  
 2. 17%  
 P < 0,0001

**Body weight (kg)**  
 1. (baseline mean 83,4 kg) + 0,44 kg (SD 0,22)



2. (baseline mean 84,2 kg) – 1,08 kg (SD 0,2)  
Adjusted mean difference 1,51 kg (95%-CI 0,93 to 2,09);  $p < 0,0001$ )

**Self monitored fasting glucose**

Adjusted mean difference: -2,3 mmol/l (95%-CI -2,6 to -2,0)

**Vital signs (blood pressure, heart rate and lipid profiles)**

No significant differences

**Symptomatic hypoglycaemia (events per patient-year)**

1. 4,21 (SD 0,54)

2. 0,50 (SD 0,09)

RR 8,45 (95%-CI 5,55 to 12,87)

**Symptomatic hypoglycaemia (with plasma glucose  $\leq 3,9$  mmol/l) (events per patient-year)**

1. 3,16 (SD 0,47)

2. 0,38 (SD 0,08)

RR 8,24 (95%-CI 5,07 to 13,40)

**Symptomatic hypoglycaemia (with plasma glucose  $\leq 3,1$  mmol/l) (events per patient-year)**

1. 0,90 (SD 0,13)

2. 0,11 (SD 0,03)

RR 8,42 (95%-CI 4,40 to 16,11)

**Nocturnal symptomatic hypoglycaemia (with plasma glucose  $\leq 3,1$  mmol/l) (events per patient-year)**

1. 0,29 (0,08)

2. 0,02 (SD 0,01)

RR 17,64 (95%-CI 3,87 to 80,34)

**Severe symptomatic hypoglycaemia**

1. 0,03 (SD 0,02)

2. 0,01 (SD 0,01)

RR 3,40 (95%-CI 0,35 to 35,72)

**Severe nocturnal symptomatic hypoglycaemia**

1. 0,01 (0,01)

2. 0,01 (0,01)

RR 1,13 (95%-CI 0,07 to 18,14)

**Serious treatment-emergent adverse events**

1. 6%

2. 3%

**Cardiovascular morbidity**

1. Carotid artery occlusion, angina pectoris, and unstable angina (2%)
2. Nonfatal acute myocardial infarction and angina pectoris (1%)

**Critical appraisal**

Authors conclusion	Our results support the option of addition of basal insulin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by metformin. Long-term benefits might be expected from the achievement of optimum glycaemic control early in the course of the disease.
Results validity	See RoB assessment [table 57]
Other /Addendum	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Median follow-up: only 24 weeks</li> <li>- Risk of bias high</li> <li>- No intention to treat analysis: efficacy analysis included all randomly assigned participants who had received at least one dose of study drug and had at least one on-treatment assessment of any primary or secondary efficacy variable.</li> <li>- Moderate, differential losses to followup across arms (5% for sitagliptin and 9% for insulin glargine)</li> <li>- Insulin titration to attain self-monitored fasting plasma glucose concentrations 4-5,5 mmol/l; sitagliptin fixed dose, no changes in dose allowed during the trial.</li> <li>- Exclusion criteria: Patients not treated with sulphonylurea in the past year</li> </ul>

**Tabel 58 - Risk of Bias assessment DPP-4-remmers stap 3**

	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other sources of bias
Nogueira, 2014	?	?	?	?	+	?	?
Aschner, 2012	+	+	-	-	-	-	+

#### Uitgangsvraag 4: Cardiovasculaire effectiviteit van DPP-4-remmers, GLP-1-receptoragonisten, SGLT-2-remmers en thiazolidinedionen

De gegevens uit onderstaande tabellen zijn afkomstig uit de netwerk meta-analyse van Palmer et al. [Palmer 2016].

Per cel staat vermeld: aantal geïncludeerde trials per (directe) vergelijking; *events/aantal patiënten per behandelgroep*; oddsratio (OR) en 95%-betrouwbaarheidsinterval.

In de vergelijking is als eerste het middel in dezelfde rij genoemd en als tweede het middel in de dezelfde kolom. Een OR < 1 is ten gunste van het middel in de rij, een OR > 1 is ten gunste van het middel in de kolom. In de eerste tabel (totale sterfte, monotherapie) wordt in de eerste cel bijvoorbeeld metformine met SU vergeleken, en is de OR 0,85 ten gunste van metformine.

**Tabel 59 - Cardiovasculaire effectiviteit van bloedglucoseverlagende middelen onderling - Sterfte aan alle oorzaken (monotherapie)**

Metformine	4 trials 40/1841 vs. 45/1820 OR 0,85 (0,50-1,45)	5 trials 35/2129 vs. 38/2051 OR 0,91 (0,58-1,43)	7 trials 9/2168 vs. 6/2033 OR 1,43 (0,55-3,74)	1 trial 1/246 vs. 0/248 OR 3,03 (0,12-75,70)	2 trials 1/409 vs. 1/422 OR 1,03 (0,11-9,80)		3 trials 2/833 vs. 1/420 OR 0,71 (0,11-4,54)
	SU	6 trials 48/3372 vs. 46/3382 OR 0,99 (0,65-1,50)	3 trials 22/823 vs. 13/820 OR 1,70 (0,84-3,43)	2 trials 1/380 vs. 1/765 OR 2,02 (0,21-19,47)			1 trial 2/92 vs. 0/92 OR 5,11 (0,24-108,40)
		TZD*	3 trials 1/995 vs. 2/864 OR 0,53 (0,08-3,42)	1 trial 0/163 vs. 0/248 OR 1,52 (0,03-77,00)			1 trial 2/1749 vs. 0/137 OR 0,39 (0,02 - 7,92)
			DPP-4	1 trial 0/163 vs. 0/248 OR 1,52 (0,03-77,01)	2 trials 0/358 vs. 3/717 OR 0,58 (0,05-6,43)		7 trials 4/1431 vs. 4/1135 OR 0,59 (0,17-2,04)
				GLP-1			1 trial 3/204 vs. 0/105 OR 3,67 (0,19-71,24)
					SGLT-2		3 trials 2/1038 vs. 2/496 OR 0,46 (0,08-2,65)
						Basaal insuline	
							Placebo

**Tabel 60 - Cardiovasculaire effectiviteit van bloedglucoseverlagende middelen onderling - Sterfte aan alle oorzaken (duale therapie, in aanvulling op metformine)**

SU	2 trials 2/498 vs. 1/521 <b>OR 0,70 (0,05-9,16)</b>	10 trials 27/6467 vs. 24/7374 <b>OR 1,29 (0,74-2,24)</b>	2 trials 8/821 vs. 8/817 <b>OR 1,00 (0,37-2,66)</b>	3 trials 10/1670 vs. 8/2139 <b>OR 1,42 (0,55-3,67)</b>		1 trial 3/307 vs. 1/101 <b>OR 0,99 (0,10-9,57)</b>
	TZD	2 trials 1/552 vs. 1/423 <b>OR 0,82 (0,08-7,87)</b>	1 trial 0/165 vs. 0/160 <b>OR 0,97 (0,02-49,34)</b>			3 trials 3/627 vs. 0/253 <b>OR 1,70 (0,26-11,12)</b>
		DPP-4	4 trials 3/1002 vs. 5/1507 <b>OR 0,88 (0,22-3,55)</b>	2 trials 0/494 vs. 2/1012 <b>OR 0,69 (0,07-6,76)</b>		7 trials 2/2323 vs. 3/967 <b>OR 0,36 (0,10-1,29)</b>
			GLP-1		1 trial 1/717 vs. 2/332 <b>OR 0,23 (0,02-2,60)</b>	4 trials 7/1384 vs. 4/588 <b>OR 0,74 (0,22 - 2,44)</b>
				SGLT-2		
					Basaal insuline	
						Placebo

**Tabel 61 - Cardiovasculaire effectiviteit van bloedglucoseverlagende middelen onderling - Sterfte aan alle oorzaken (triple therapie, in aanvulling op metformine en sulfonylureumderivaat)**

TZD		1 trial 3/277 vs. 0/271 <b>OR 6,92 (0,36-134,01)</b>			2 trials 3/458 vs. 2/299 <b>OR 0,74 (0,14-3,83)</b>
	DPP-4		1 trial 0/378 vs. 2/378 <b>OR 0,20 (0,01-4,06)</b>		
		GLP-1	1 trial 1/326 vs. 0/324 <b>OR 2,99 (0,12-74,10)</b>	1 trial 1/545 vs. 2/262 <b>OR 0,24 (0,02-2,76)</b>	1 trial 0/271 vs. 1/115 <b>OR 0,14 (0,01-3,39)</b>
			SGLT-2		1 trial 1/444 vs. 0/225 <b>OR 1,53 (0,06-37,55)</b>
				Basaal insuline	
					Placebo

**Tabel 62 - Cardiovasculaire effectiviteit van bloedglucoseverlagende middelen onderling - Cardiovasculaire sterfte (monotherapie)**

Metformine	3 trials 9/387 vs. 11/379 <b>OR</b> 0,76 (0,31-1,86)	2 trials 1/132 vs. 1/135 <b>OR</b> 1,02 (0,10-10,03)	4 trials 5/1148 vs. 3/823 <b>OR</b> 1,40 (0,36-5,45)		2 trials 1/409 vs. 1/422 <b>OR</b> 1,03 (0,11-9,94)		3 trials 2/833 vs. 1/420 <b>OR</b> 0,71 (0,11-4,54)
	SU	5 trials 10/1931 vs. 8/1926 <b>OR</b> 1,16 (0,36-3,76)	1 trial 3/212 vs. 2/210 <b>OR</b> 1,49 (0,25-9,03)				1 trial 1/92 vs. 1/92 <b>OR</b> 3,03 (0,12-75,95)
		TZD	1 trial 0/565 vs. 1/186 <b>OR</b> 0,11 (0,00-2,83)				1 trial 1/1749 vs. 0/137 <b>OR</b> 0,24 (0,01-5,69)
			DPP-4		1 trial 0/135 vs. 1/270 <b>OR</b> 0,66 (0,03-16,33)		3 trials 1/605 vs. 1/532 <b>OR</b> 0,99 (0,10-9,55)
				GLP-1			
					SGLT-2		1 trial 0/392 vs. 1/192 <b>OR</b> 0,16 (0,01 vs. 3,90)
						Basaal insuline	
							Placebo

**Tabel 63 - Cardiovasculaire effectiviteit van bloedglucoseverlagende middelen onderling - Cardiovasculaire sterfte (duale therapie, in aanvulling op metformine)**

SU	1 trial 0/185 vs. 1/204 <b>OR</b> 0,37 (0,01-8,98)	6 trials 10/4335 vs. 10/5219 <b>OR</b> 1,32 (0,55-3,15)		1 trial 1/408 vs. 1/406 <b>OR</b> 1,00 (0,06-15,97)		
	TZD	2 trials 1/552 vs. 1/423 <b>OR</b> 0,82 (0,08-7,87)	1 trial 1/165 vs. 1/160 <b>OR</b> 0,97 (0,02-49,34)			3 trials 3/624 vs. 0/253 <b>OR</b> 1,70 (0,26-11,13)
		DPP-4	3 trials 2/700 vs. 1/1205 <b>OR</b> 2,24 (0,35-14,24)	1 trial 1/128 vs. 1/277 <b>OR</b> 2,16 (0,04-108,95)		5 trials 1/1655 vs. 2/683 <b>OR</b> 0,35 (0,07-1,64)
			GLP-1			1 trial 1/606 vs. 0/177 <b>OR</b> 0,88 (0,04-21,57)
				SGLT-2		
					Basaal insuline	
						Placebo

**Tabel 64 - Cardiovasculaire effectiviteit van bloedglucoseverlagende middelen onderling - Cardiovasculaire sterfte (triple therapie, in aanvulling op metformine en sulfonylureumderivaat)**

TZD		1 trial 1/277 vs. 1/271 <b>OR</b> 0,98 (0,02-49,91)			1 trial 1/277 vs. 1/115 <b>OR</b> 0,42 (0,03-6,20)
	DPP-4		1 trial 0/378 vs. 2/378 <b>OR</b> 0,20 (0,01-4,06)		
		GLP-1		1 trial 1/545 vs. 1/262 <b>OR</b> 0,49 (0,03-7,69)	1 trial 1/277 vs. 1/115 <b>OR</b> 0,42 (0,03-6,33)
			SGLT-2		1 trial 1/444 vs. 0/225 <b>OR</b> 1,53 (0,06-37,55)
				Basaal insuline	
					Placebo

**Tabel 65 - Cardiovasculaire effectiviteit van bloedglucoseverlagende middelen onderling - Acuut coronair syndroom (monotherapie)**

Metformine	4 trials 30-1841 vs. 25/1820 <b>OR</b> 1,18 (0,70-1,98)	3 trials 24/1629 vs. 28/1636 <b>OR</b> 0,86 (0,51-1,46)	6 trials 6/1773 vs. 1/1916 <b>OR</b> 2,55 (0,78-8,34)	1 trial 0/268 vs. 1/539 <b>OR</b> 0,67 (0,03-16,47)			3 trials 2/714 vs. 0/320 <b>OR</b> 1,29 (0,14-11,55)
	SU	7 trials 43/3594 vs. 46/3612 <b>OR</b> 0,94 (0,62-1,41)	3 trials 3/496 vs. 3/496 <b>OR</b> 1,00 (0,23-4,36)	1 trial 1/132 vs. 2/268 <b>OR</b> 1,02 (0,09-11,09)			
		TZD	2 trials 1/731 vs. 2/349 <b>OR</b> 0,41 (0,09-1,79)	1 RCT 1/163 vs. 0/248 <b>OR</b> 4,55 (0,19-111,04)			4 trials 2/2106 vs. 0/231 <b>OR</b> 0,37 (0,04-3,51)
			DPP-4		1 trial 1/223 vs. 1/447 <b>OR</b> 2,00 (0,13-31,89)		6 trials 4/1264 vs. 2/881 <b>OR</b> 0,95 (0,34-2,64)
				GLP-1			
					SGLT-2		1 trial 1/839 vs. 0/421 <b>OR</b> 1,54 (0,06-37,65)
						Basaal insuline	
							Placebo

**Tabel 66 - Cardiovasculaire effectiviteit van bloedglucoseverlagende middelen onderling - Acut coronair syndroom (duale therapie, in aanvulling op metformine)**

SU	1 trial 0/313 vs. 1/317 <b>OR</b> 0,34 (0,01-8,21)	7 trials 21/3996 vs. 14/4880 <b>OR</b> 1,70 (0,89-3,24)	3 trials 4/1059 vs. 7/1538 <b>OR</b> 0,81 (0,23-2,81)	2 trials 9/1188 vs. 2/1171 <b>OR</b> 4,44 (0,96-20,53)		2 trials 2/551 vs. 1/223 <b>OR</b> 0,69 (0,10-4,90)
	TZD	3 trials 4/883 vs. 1/718 <b>OR</b> 2,28 (0,44-11,78)	1 trial 2/165 vs. 0/160 <b>OR</b> 4,85 (0,23-100,14)			1 trial 1/387 vs. 0/129 <b>OR</b> 1,01 (0,04-24,58)
		DPP-4	4 trials 1/1002 vs. 5/1507 <b>OR</b> 0,48 (0,11-2,15)	1 trial 0/366 vs. 1/735 <b>OR</b> 0,67 (0,03-16,45)	1 trial 1/264 vs. 0/237 <b>OR</b> 2,69 (0,11-65,89)	6 trials 3/2125 vs. 4/949 <b>OR</b> 0,38 (0,11-1,24)
			GLP-1			4 trials 8/1787 vs. 1/550 <b>OR</b> 1,29 (0,33-5,08)
				SGLT-2		2 trials 3/1144 vs. 0/320 <b>OR</b> 1,20 (0,14-10,52)
					Basaal insuline	
						Placebo

**Tabel 67 - Cardiovasculaire effectiviteit van bloedglucoseverlagende middelen onderling - Beroerte (monotherapie)**

Metformine	2 trials 29/1610 vs. 32/1589 <b>OR</b> 0,88 (0,54-1,44)	2 trials 20/1565 vs. 16/1570 <b>OR</b> 1,25 (0,66- 2,38)	2 trials 1/553 vs. 3/560 <b>OR</b> 0,43 (0,06-2,92)	1 trial 0/268 vs. 1/539 <b>OR</b> 0,67 (0,03-16,47)		
	SU	5 trials 28/3321 vs. 32/3340 <b>OR</b> 0,88 (0,54-1,45)	2 trials 2/431 vs. 3/432 <b>OR</b> 0,67 (0,11-3,97)	1 trial 2/132 vs. 0/268 <b>OR</b> 10,10 (0,49-208,80)		
		TZD	1 trial 2/568 vs. 1/186 <b>OR</b> 0,66 (0,06-7,17)	1 trial 1/136 vs. 1/142 <b>OR</b> 1,04 (0,07-16,52)		1 trial 3/1749 vs. 0/137 <b>OR</b> 0,55 (0,03-10,57)
			DPP-4		1 trial 1/223 vs. 1/447 <b>OR</b> 2,00 (0,13-31,89)	4 trials 4/1023 vs. 2/696 <b>OR</b> 0,96 (0,28-3,31)
				GLP-1		1 trial 1/245 vs. 0/123 <b>OR</b> 1,51 (0,06-36,86)
					SGLT-2	1 trial 1/447 vs. 1/229 <b>OR</b> 0,51 (0,03-8,17)
						Basaal insuline
						Placebo

**Tabel 68 - Cardiovasculaire effectiviteit van bloedglucoseverlagende middelen onderling - Beroerte (duale therapie, in aanvulling op metformine)**

SU		8 trials 26/5379 vs. 8/6269 <b>OR 3,22 (1,55-6,70)*</b>	3 trials 1/1059 vs. 4/1538 <b>OR 0,53 (0,10-2,66)</b>	2 trials 1/118 vs. 6/1171 <b>OR 0,23 (0,04-1,33)</b>		2 trials 1/551 vs. 1/223 <b>OR 0,33 (0,02-5,18)</b>
	TZD	3 trials 5/883 vs. 2/718 <b>OR 2,59 (0,51-13,18)</b>	1 trial 1/165 vs. 0/160 <b>OR 2,91 (0,12-71,03)</b>			1 trial 0/387 vs. 1/120 <b>OR 0,11 (0,00-2,61)</b>
		DPP-4	3 trials 1/783 vs. 2/1068 <b>OR 0,87 (0,16-4,60)</b>	1 trial 0/366 vs. 2/735 <b>OR 0,40 (0,02-8,40)</b>	1 trial 0/264 vs. 1/237 <b>OR 0,30 (0,01-7,38)</b>	8 trials 4/2376 vs. 6/1401 <b>OR 0,48 (0,17-1,32)</b>
			GLP-1			3 trials 3/1633 vs. 1/400 <b>OR 0,52 (0,09-2,88)</b>
				SGLT-2		3 trials 4/1235 vs. 0/411 <b>OR 1,59 (0,27-9,28)</b>
					Basaal insuline	
						Placebo

\* Gebaseerd op ongepubliceerde data.



## Uitgangsvraag 5: Sulfonylureumderivaat continueren bij start insuline

**Tabel 69 - Evidencetabel Sulfonylureumderivaat wel of niet continueren bij het starten met eenmaal daags insuline**

Auteur; jaar	Design; duur; streven nuchter (mmol/l)	Conflicts of interest	Populatie	I (n)	C (n)	HbA1c (%); Δ A1c-I; Δ A1c-C; Verschil tussen groepen	Gewicht (kg) Δ A1c-I; Δ A1c-C; Verschil tussen groepen	Hypoglykemieën
Van Avendonk (1), 2012	Open-label RCT; 52 w; < 6,7	Sponsoring door farmaceutisch bedrijf	T2DM, 40-75 jaar, nooit eerder insuline, HbA1c 7,5% of hoger, min. 3 mnd SU+MF in max. dosering of minimaal meer dan de helft van het aanbevolen maximum	GLA, 21	GLA + SU, 18	I: -0,71 C: -0,68 Verschil: p = 0,761	I: 0,01 C: 1,70 Verschil: p = 0,054	S: ? E: 14 (I) vs. 16 (C) hypo's, verschil ? N: 8 (I) vs. 11 (C) hypo's, verschil NS
Park (2), 2014	Open-label RCT; 24 w; 5-7,2	Sponsoring door farmaceutisch bedrijf	T2DM, 18-80 jaar, DM2 minimaal 6 maanden, BMI < 30 kg/m <sup>2</sup> , HbA1c 7-11% ondanks min. 3 mnd stabiele dosering van zowel SU (meer dan 4 mg glimepiride of equivalente dosering van andere SU) als MF (minimaal 1000 mg per dag)	GLA, 33	GLA + SU, 32	I: -0,75 C: -1,41 Verschil: 0,49 (95%-BI 0,16; 0,82)	I: 1,26 C: 1,38 Verschil: NS	S: 12 (I) vs. 15 (C) hypo's, verschil NS E: 0 (I) vs. 0 (C) hypo's N: 3 (I) vs. 3 (C) hypo's, verschil NS

RCT = randomised controlled trial; w = week; Col = conflicts of interest; I = interventie; C = controle; NS = niet-significant; GLA = insuline glargine; ? = gegevens niet bekend; S = symptomatische hypoglycemie; E = ernstige hypoglycemie; N = nachtelijke hypoglycemie

## Uitgangsvraag 6: Langwerkende insulineanalogen

**Tabel 70 - Overzicht van de gehanteerde definities voor hypoglykemieën**

Auteur, jaar	Hypoglykemie	Symptomatisch	Nachtelijk	Ernstig
Haak, 2005	< 2,8 mmol/l en geen hulp van anderen nodig	Klachten zonder meting	Elke hypo tussen 23:00-06:00 uur	Hulp nodig
Hermansen, 2006	≤ 3,0 mmol/l en geen hulp van anderen nodig	Klachten zonder meting of met glucose > 3,0 mmol/l	Hypo tussen 23:00-06:00 uur, geen verdere beschrijving	Hulp nodig
Rosenstock, 2001	< 2,8 mmol/l of klachten	Klachten	Tijdens het slapen	Hulp nodig + glucose < 2,0 mmol/l of snel herstel na orale koolhydraten, glucose i.v. of glucagon
Massi Benedetti, 2003	< 2,8 mmol/l	Klachten met glucose < 2,8 mmol/l	Tijdens het slapen na de avondinjectie, en voor meting, ontbijt of toediening van elk oraal middel in de ochtend	Hulp nodig + glucose < 2,8 mmol/l of snel herstel na orale koolhydraten, glucose i.v. of glucagon
Riddle, 2003	< 4 mmol/l	Niet beschreven	Symptomatische hypo (glucose < 4 mmol/l) tijdens het slapen na de avondinjectie, en voor meting, ontbijt of medicatie	Hulp nodig + glucose < 3,1 mmol/l of snel herstel na orale koolhydraten, glucose i.v. of glucagon
Fritsche, 2003	< 4,2 mmol/l	Klachten met glucose < 4,2 mmol/l	Tijdens het slapen na de avondinjectie en voor het wakker worden	Hulp nodig + glucose < 2,8 mmol/l of snel herstel na orale koolhydraten, glucose i.v. of glucagon
Eliaschewitz, 2006	≤ 4,2 mmol/l	Klachten met glucose ≤ 4,2 mmol/l	Symptomatische hypo (glucose ≤ 4,2 mmol/l) tijdens het slapen na de avondinjectie, en voor het wakker worden	Hulp nodig + glucose < 2,8 mmol/l of snel herstel na orale koolhydraten, glucose i.v. of glucagon
Yki-Jarvinen, 2006	≤ 4,0 mmol/l	Klachten met glucose < 4,0 mmol/l	Niet beschreven	Hulp nodig + glucose < 3,1 mmol/l of snel herstel na orale koolhydraten, glucose i.v. of glucagon
Pan, 2007	Niet beschreven	Niet beschreven	Tijdens het slapen na de avondinjectie en voor het wakker worden	Hulp nodig + glucose < 2,8 mmol/l of snel herstel na orale koolhydraten, glucose i.v. of glucagon
Hsia, 2011	Typische klachten die verdwijnen na voedselinname, met of zonder glucosemeting	Niet van toepassing	Niet beschreven	Niet beschreven
Home, 2015	Niet beschreven	Klachten met glucose < 4,0 mmol/l of < 3,2 mmol/l	Tijdens het slapen na de avondinjectie en voor het wakker worden	Hulp nodig + glucose < 2,0 mmol/l of snel herstel na orale koolhydraten, glucose i.v. of glucagon
Hermanns, 2015	< 3,1 mmol/l	Niet beschreven	Niet beschreven	Niet beschreven

**Tabel 71 - Evidencetabel NPH-insuline versus langwerkende insulineanalogen**

Auteur, jaar	Design; duur; streven nuchter (mmol/l)	Conflicts of interest	Populatie	I (n)	C (n)	HbA <sub>1c</sub> (%); Δ A1c-I; Δ A1c-C; Verschil tussen groepen	Gewicht (kg) Δ A1c-I; Δ A1c-C; Verschil tussen groepen	Hypoglykemieën (definities per onderzoek wisselend, zie [tabel 70])
Haak, 2005	Open-label RCT; 26 w; 4-7	Twee auteurs werkzaam bij farmaceutisch bedrijf	T2DM > 1jaar, > 35 jaar, insuline min. 2 maanden, HbA <sub>1c</sub> < 12%	DET, 341	NPH, 164	I: -0,2 C: -0,4 Verschil: 95%-BI 0,003; 0,312	I: 1,0 C: 1,8 Verschil: 95%-BI -1,44; -0,14	S: ? E: ? N: 15,8% (I), 23,6% (C), verschil NS
Hermansen, 2006	Open-label RCT; 24 w; ≤ 6,0	Twee auteurs werkzaam bij farmaceutisch bedrijf, overige auteurs allemaal CoI	T2DM min 1 jr, ≥ 18 jaar, 1 of meer orale middelen (min. helft van max. dosering), BMI ≤ 35 kg/m <sup>2</sup> , HbA <sub>1c</sub> 7,5-10%	DET, 237	NPH, 238	I: -1,8 C: -1,9 Verschil: 95%-BI 0,00; 0,25	I: 0,9 C: 2,6 Verschil: 95%-BI -2,18; -0,98	S: ? E: 0 (I), 3,0% (C), verschil ? N: 30% (I), 47% (C), verschil p < 0,001
Rosenstock, 2001	Open-label RCT; 28 w; < 6,7	CoI niet specifiek genoemd, maar 1 auteur is van farmaceutisch bedrijf	T2DM, 40-80 jaar, insuline min 3 mnd, HbA <sub>1c</sub> 7-12%, BMI < 40 kg/m <sup>2</sup> , geen orale behandeling in 3 maanden ervoor	GLA, 259	NPH, 259	I: ? C: ? Verschil: 95%-BI 0,00; 0,35	I: 0,4 C: 1,4 Verschil: p < 0,01	S: 61,4% (I), 66,8% (C), verschil ? E: ? N: 31,3% (I), 40,2% (C), verschil p = 0,016
Massi Benedetti, 2003	Open-label RCT; 52 w; ≤ 6,7	Drie auteurs werkzaam bij farmaceutisch bedrijf	T2DM, 34-80 jaar, 25% eerder insuline, 75% alleen orale middelen	GLA, 289	NPH, 281	I: -0,46 C: -0,38 Verschil: NS	I: 2,01 C: 1,88 Verschil: NS	S: 35% (I), 41% (C), verschil NS E: ? N: 12% (I), 24% (C), verschil p < 0,001
Riddle, 2003	Open-label RCT; 24 w; ≤ 5,6	Sponsoring door farmaceutisch bedrijf, auteurs vele CoI	T2DM min. 2 jaar, 30-70 jaar, 2 orale middelen stabiele dosering, BMI 26-40 kg/m <sup>2</sup> , HbA <sub>1c</sub> 7,5-10%	GLA, 367	NPH, 389	I: -1,64 C: -1,63 Verschil: 95%-BI -0,13; 0,08	I: 3,0 C: 2,8 Verschil: 95%-BI -0,24; -0,68	S: 9,2 pp/pj (I), 12,9 pp/pj (C), verschil p < 0,005 E: 2,5% (I), 1,8% (C), verschil ? N: 3,1 pp/pj (I), 5,5 pp/pj (C), verschil p < 0,001
Fritsche, 2003	Open-label RCT; 24 w; ≤ 5,6	Sponsoring door farmaceutisch bedrijf	T2DM, < 75jaar, SU monotherapie of SU + metformine of SU + acarbose, BMI < 35 kg/m <sup>2</sup> , HbA <sub>1c</sub> 7,5-10,5%	GLA, 227	NPH, 232	I: -0,96 C: -0,84 Verschil: NS	I: 3,7 C: 2,9 Verschil: NS	S: 43% (I), 58% (C), verschil p = 0,001 E: 3,8 (I) vs 12,2 (C) per 100 ptjaren, verschil ? N: 23% (I), 38% (C), verschil p < 0,001
Eliaschewitz, 2006	Open-label RCT; 24 w; ≤ 5,5	Sponsoring door farmaceutisch bedrijf	T2DM, < 75 jaar, SU monotherapie of SU + ander oraal middel (min. 6 maanden), BMI < 35 kg/m <sup>2</sup> , HbA <sub>1c</sub> 7,5-10,5%	GLA, 231	NPH, 250	I: -1,38 C: -1,44 Verschil: 95%-BI -0,21; 0,15	I: ? C: ? Verschil: ?	S: 52,8% (I), 62,8% (C), verschil p = 0,04 E: 2,6% (I), 4,4% (I), verschil NS N: 16,9% (I), 30,0% (C), verschil p < 0,001
Yki-Jarvinen, 2006	Open-label RCT;	Ja, twee auteurs werkzaam bij	T2DM, 35-75 jaar, metfomine (≥ 1,5g)	GLA, 61	NPH, 49	I: -1,99 C: -2,1	I: 2,6 C: 3,5	S: 5,4 pp/pj (I), 7,7 pp/pj (C), verschil NS E: 0% (I), 0% (C)

	36 w; 4-5,5	farmaceutisch bedrijf, tevens ook CoI eerste auteur artikel	monotherapie of metformine + SU, HbA1c $\geq$ 8,0%, BMI 20-40 kg/m <sup>2</sup>			Verschil: NS	Verschil: NS	N: ?
Pan, 2007	Open-label RCT; 24 w; $\leq$ 6,7	Sponsoring door farmaceutisch bedrijf en twee auteurs werkzaam bij farmaceutisch bedrijf	T2DM, 40-80 jaar, orale medicatie min. 3 maanden, in geval van SU met (equivalente) dosis glimepiride $\geq$ 3 mg, Aziatisch, BMI 20-35 kg/m <sup>2</sup> , HbA1c 7,5-10,5%	GLA, 220	NPH, 223	I: -1,1 C: -0,92 Verschil: 95%-BI -0,36; 0,02	I: 1,40 C: 1,29 Verschil: ?	S: 515 (I) vs. 908 hypo's (I), verschil p < 0,003 E: 5 (I) vs. 28 hypo's (C), verschil p < 0,03 N: 221 (I) vs. 602 hypo's (C), verschil p < 0,001
Hsia, 2011	Open-label RCT; 26 w; < 6,7 (50% v/d metingen)	Nee	T2DM min. 1 jr, 18-75 jaar, max. dosering orale combinatiebehandeling, hispanic, african-american, HbA1c 7,5-12%, BMI 20-40 kg/m <sup>2</sup>	GLA, 30	NPH, 30	I: -1,3 C: -1,4 Verschil: NS	I: 1,7 C: -0,2 Verschil: p = 0,01	S: 77% (I), 77% (C), verschil NS E: 0% (I), 0% (C) N: 13% (I), 10% (C), verschil NS
Home, 2015	Open-label RCT; 36 w; 4,4-5,5	Vier auteurs werkzaam bij farmaceutisch bedrijf	T2DM, 30-70 jaar, metformine + glimepiride 2 mg, HbA1c 7-10,5%, BMI < 40	GLA, 352	NPH, 349	I: -1,07 C: -0,97 Verschil: 95%-BI -0,23; 0,03	I: 1,26 C: 1,05 Verschil: NS	S: 36,4% (I), 36,0% (C), verschil NS E: 3 (I) vs. 1 hypo's (C), verschil ? N: 0,35 pp/pj (I), 0,66 pp/pj (C), rate ratio 0,52 (95%BI 0,34;0,80)
Hermanns, 2015	Cross-over open-label RCT; 24 w; $\leq$ 5,6	Twee auteurs werkzaam bij farmaceutisch bedrijf	T2DM, 18-80 jaar, 2 orale middelen (metformine, SU of DPP-4-remmer), BMI 22- 40 kg/m <sup>2</sup> , HbA1c 7-10%	GLA, 343	NPH, 343	I: cross-over C: cross-over Verschil: NS	I: cross-over C: cross-over Verschil: NS	S: 17,7% (I), 15,8% (C), verschil NS E: 0% (I), 0,6% (C), verschil NS N: 6,4% (I), 7,4% (C), verschil NS

RCT = randomised controlled trial; w = week; CoI = conflicts of interest; I = interventie; C = controle; NS = niet-significant; DET = insuline detemir; GLA = insuline glargine; NPH = NPH-insuline; ? = gegevens niet bekend; S = symptomatische hypoglycemie; E = ernstige hypoglycemie; N = nachtelijke hypoglycemie; 95%-BI = 95%-betrouwbaarheidsinterval

## Uitgangsvraag 7: Insuline degludec versus andere langwerkende insulineanalogen

Tabel 72 - Evidencetabel Insuline degludec versus andere langwerkende insulineanalogen

Auteur, jaar	Design; duur; streven nuchter glucose (mmol/l)	Conflicts of interest	Populatie	I, n	C, n	HbA <sub>1c</sub> (%); Δ A1c-I; Δ A1c-C; Verschil tussen groepen (95%-BI)	Gewicht (kg) Δ A1c-I; Δ A1c-C; Verschil tussen groepen (95%-BI)	Hypoglykemieën	Sterfte en macrovasculaire uitkomsten	'Adverse events'
Zinman, 2012	Open-label RCT; 52 w; 3,9-4,9	Sponsoring door farmaceutisch bedrijf, auteurs met Col of werkzaam bij farmaceutisch bedrijf	T2DM min. 6 mnd, > 18 jaar, BMI < 40 kg/m <sup>2</sup> , HbA <sub>1c</sub> 7-10%	DEG, 773	GLA, 257	I: -1,06 C: -1,19 Verschil: 0,09% (-0,04 tot 0,22)	I: 2,4 C: 2,1 Verschil: 0,28 (-0,32; 0,88)	S: niet gerapporteerd E: 2; 0,3% (I), 5; 1,9% (C), RR 0,14 (95%-BI 0,03 tot 0,70) N: 106; 13,8% (I), 39; 15,2% (C), RR 0,64 (95%-BI 0,42 tot 0,98)	Sterfte: 1 (I), 1 (C)	AE: 75% (I), 71% (C); meest gerapporteerd nasofaryngitis, hoofdpijn, diarree. SAE: 8,1% (I), 10,1% (C)
Gough, 2013	Open-label RCT; 26 w; < 5	Sponsoring door farmaceutisch bedrijf, auteurs met Col of werkzaam bij farmaceutisch bedrijf	T2DM, > 18 jaar, MF met of zonder 2e oraal middel ≥ 3 mnd, BMI ≤ 45 kg/m <sup>2</sup> , HbA <sub>1c</sub> 7-10%	DEG, 228	GLA, 229	I: -1,3 C: -1,3 Verschil: 0,04% (-0,11 tot 0,19)	I: 1,9 C: 1,5 Verschil: 0,44 (-0,20; 1,08)	S: niet gerapporteerd E: 0 (I), 0 (C) hypo's N: 6,1% (I), 8,8% (C), ERR 0,64 (95%-BI 0,30 tot 1,37)	Sterfte: 0 (I), 2 (C)	AE: 65% (I), 68% (C); meest gerapporteerd hoofdpijn, diarree, nasofaryngitis. SAE: 6,6% (I), 4,4% (C)
Meneghini, 2013	Open-label RCT; 26 w; 3,9-4,9	Sponsoring door farmaceutisch bedrijf, auteurs met Col of werkzaam bij farmaceutisch bedrijf	T2DM min. 6 maanden, ≥ 18 jaar, oraal of insuline, BMI < 40 kg/m <sup>2</sup> , HbA <sub>1c</sub> 7-11%, geen gebruik van GLP1, rosiglitazon, DPP-4-remmers, acarbose	DEG flex, 229	GLA, 230	I: -1,28 C: -1,26 Verschil: -0,04% (-0,20 tot 0,12)	I: 1,5 C: 1,3 Verschil: 0,27 (-0,25; 0,79)	S: niet gerapporteerd E: 2 (I), 2 (I) hypo's N: 31; 13% (I), 49; 21% (C), RR 0,77 (95%-BI 0,44 tot 1,35)	Sterfte: 1 (I), 1 (C)	AE: 53% (I), 56% (C); meest gerapporteerd nasofaryngitis, bovensteluchtweginfectie, hoofdpijn. SAE: 3% (I), 2% (C)
Onishi, 2013	Open-label RCT; 26 w; < 3,9-4,9	Sponsoring door farmaceutisch bedrijf, auteurs met Col of werkzaam bij farmaceutisch bedrijf	T2DM, ≥ 18 jaar, Azië, MF met of zonder 2e oraal middel ≥ 3 mnd, BMI ≤ 35 kg/m <sup>2</sup> , HbA <sub>1c</sub> 7-10%	DEG, 289	GLA, 146	I: -1,24 C: -1,35 Verschil: 0,11% (-0,03 tot 0,24)	I: 1,3 C: 1,4 Verschil: -0,17 (-0,59; 0,26)	S: niet gerapporteerd E: 0 (I), 1; 0,7% (C), verschil ? N: 58; 20% (I), 35; 24% (C), RR 0,62 (95%-BI 0,38 tot 1,04)	Sterfte: 1 (I), 0 (C)	AE: 59% (I), 65% (C); meest gerapporteerd nasofaryngitis, bovensteluchtweginfectie, diabetische retinopathie. SAE: 3% (I), 6% (C)
Pan, 2016	Open-label RCT; 26 w; 4,0-4,9	Sponsoring door farmaceutisch bedrijf, auteurs met Col of werkzaam bij farmaceutisch bedrijf	T2DM, ≥ 18 jaar, MF met of zonder 2e oraal middel ≥ 3 mnd, BMI ≤ 40 kg/m <sup>2</sup> , HbA <sub>1c</sub> 7-10%	DEG, 555	GLA, 278	I: -1,3 C: -1,2 Verschil: -0,05% (-0,18 tot 0,08)	I: 2,2 C: 1,8 Verschil: 0,34 (-0,09; 0,78)	S: niet gerapporteerd E: 2; 0,4% (I), 2; 0,7% (C), verschil niet bepaald N: 40; 7,2% (I), 25; 9,0% (C), RR 0,77 (95%-BI 0,43 tot 1,37)	Sterfte: 0 (I), 1 (C) Beroerte: 4; 0,7% (I), 2; 0,7% (C)	AE: 53% (I), 58% (C); meest gerapporteerd bovensteluchtweginfectie, nasofaryngitis. SAE: 2,9% (I), 3,6% (C)

Aso, 2017	Open-label RCT; 24 w; < 6,1	Sponsoring door farmaceutisch bedrijf, eerste auteur heeft Col	T2DM, ≥ 18 jaar, BMI < 40 kg/m <sup>2</sup> , HbA1c 7-10,5%, gebruik van één of meer orale middelen ≥ 3 mnd	DEG, 31	GLAR, 12	I: -1,6 C: -1,7 P = 0,78	Niet gerapporteerd	S: niet gerapporteerd E: 0 (I), 0 (C) hypo's N: 0 (I), 1 (C) hypo's	Niet gerapporteerd (waarschijnlijk geen sterfte)	Niet gerapporteerd
Warren, 2017	Open-label, cross-over RCT; 2 x 16 w	Sponsoring door farmaceutisch bedrijf, auteurs met Col of werkzaam bij farmaceutisch bedrijf	T2DM ≥ 6 mnd, 1 dd IGLar 65-100 eenheden (≥ 81 na 'run-in'-periode) plus MF en één ander oraal middel ≥ 3 mnd, HbA1c ≥ 7,5 %	DEG → GLAR, 73	GLAR → DEG, 72	I: -0,12% C: -0,06% Verschil: -0,06% (-0,21 tot 0,09)	I: 0,4 C: 1,0 Verschil: -0,62 (-1,25 tot 0,01)	S: niet gerapporteerd E: 4; 2,9% (I), 1; 0,7% (C), RR 5,12 (95%-BI 0,49 tot 53,14) N: 13; 9,3% (I), 16; 11,3% (C), RR 0,66 (95%-BI 0,29 tot 1,48)	Geen sterfte	AE: 246 events/100pj (I), 260 events/100pj (C); meest gerapporteerd nasofaryngitis. SAE 'similar between treatments'.
Wysham, 2017	Dubbel-blinde, cross-over RCT; 2 x 32 w; 3,9-5,0	Sponsoring door farmaceutisch bedrijf, auteurs met Col of werkzaam bij farmaceutisch bedrijf	T2DM min. 26 w, ≥ 18 jaar, HbA1c ≤ 9,5%, MBI ≤ 45, basaal insuline met of zonder orale middelen ≥ 26 w, minimaal 1 risicofactor voor hypoglykemie	DEG → GLAR, 361	GLAR → DEG, 360	Verschil periode 1: 0,09% (-0,04 tot 0,23) Verschil periode 2: 0,06% (-0,07 tot 0,18)	Periode 1: I: 1,5; C: 1,8, P = 0,32 Periode 2: I: 0,5; C: 0,9; P = 0,29	S: 36,2% (I), 41,7% (C), ERR 0,77 (95%-BI 0,70 tot 0,85) E: 2,2% (I), 3,9% (C), ERR 0,49 (95%-BI 0,26 tot 0,94) N: 17,3% (I), 21,8% (C), ERR 0,75 (95%-BI 0,64 tot 0,89)	Sterfte: 2 (I), 5 (C) MI: 5 (I), 4 (C) Beroerte: 3 (I), 1 (C)	AE: 57,2% (I), 61,1% (C); meest gerapporteerd nasofaryngitis, bovensteluchtweginfectie. SAE: 9,5% (I), 9,8% (C)

RCT = randomised controlled trial; w = week; mnd = maand; Col = conflicts of interest; I = interventie; C = controle; NS = niet-significant; DEG = insuline degludec; GLA = insuline glargine; S = symptomatische hypoglycemie; E = ernstige hypoglycemie; N = nachtelijke hypoglycemie; MI = myocardinfarct; 95%-BI = 95%-betrouwbaarheidsinterval; RR = rate ratio; ERR = estimated rate ratio

## Uitgangsvraag 8: Insuline glargine 300 E/ml versus insuline glargine 100 E/ml

Tabel 73 - Evidencetabel Insuline glargine 300 E/ml versus insuline glargine 100 E/ml

Auteur; jaar	Design; duur; streven nuchter (mmol/l)	Conflicts of interest	Populatie	I, n	C, n	HbA <sub>1c</sub> (%); Δ A1c-I; Δ A1c-C; Verschil tussen groepen	Gewicht (kg) Δ A1c-I; Δ A1c-C; Verschil tussen groepen	Hypoglykemieën
Yki-Jarvinen, 2014	Open-label RCT; 26 w; 4,4-5,6	Sponsoring door farmaceutisch bedrijf, drie auteurs werkzaam bij farmaceutisch bedrijf, invloed van farmaceutisch bedrijf op onderzoeksopzet, uitvoering en analyses.	T2DM, 18 jaar en ouder, basale insuline (GLA-100 of NPH) en orale medicatie, HbA <sub>1c</sub> 7-10%	GLA, 300, 404	GLA, 100, 407	I: -0,57 C: -0,56 Verschil: 95%/BI -0,14; 0,12	I: -0,08 C: 0,66 Verschil: p = 0,015	S: 70,0% (I), 77,3% (C), verschil 95%-BI rate ratio 0,83; 0,98 E: 1,0% (I), 1,5% (C), verschil ? N: 21,6% (I), 27,9% (C), verschil 95%-BI rate ratio 0,61; 0,99
Bolli, 2015	Open-label RCT; 26 w; 4,4-5,6	Sponsoring door farmaceutisch bedrijf, drie auteurs werkzaam bij farmaceutisch bedrijf, invloed van farmaceutisch bedrijf op onderzoeksopzet, uitvoering en analyses.	T2DM, 18 jaar en ouder, geen insuline, min. 6 mnd. orale medicatie, HbA <sub>1c</sub> 7-11%	GLA, 300, 439	GLA, 100, 439	I: -1,42 C: -1,46 Verschil: 95%/BI -0,09; 0,17	I: 0,49 C: 0,71 Verschil: NS	S: 46% (I), 51% (C), verschil 95%-BI rate ratio 0,77; 1,01 E: 1% (I), 1% (C), verschil ? N: 16% (I), 17% (C), verschil 95%-BI rate ratio 0,66; 1,20
Terauchi, 2016	Open-label RCT; 26 w; 4,4-5,6	Sponsoring door farmaceutisch bedrijf, drie auteurs werkzaam bij farmaceutisch bedrijf, invloed van farmaceutisch bedrijf op onderzoeksopzet, uitvoering en analyses.	T2DM, allen Japan, > 18 jaar, basale insuline met orale medicatie gedurende minimaal 6 maanden, HbA <sub>1c</sub> 7-10%, BMI < 45 kg/m <sup>2</sup> .	GLA, 300, 120	GLA, 100, 120	I: -0,45% C: -0,55% Verschil: 95%-BI -0,08; 0,27	I: -0,6 C: 0,4 Verschil: 95%-BI -1,5; -0,5	S: 39,2% (I), 41,7% (C), verschil 95%-BI rate ratio 0,71; 1,30 E: 2,5% (I), 1,7% (C), verschil 95%-BI rate ratio 0,31; 4,98 N: 15,8% (I), 26,7% (C), verschil 95%-BI rate ratio 0,37; 1,02

RCT = randomised controlled trial; w = week; CoI = conflicts of interest; I = interventie; C = controle; NS = niet-significant; GLA-100 = insuline glargine 100 E/ml; GLA-300 = insuline glargine 300 E/ml; NPH = NPH-insuline; ? = gegevens niet bekend; S = symptomatische hypoglycemie; E = ernstige hypoglycemie; N = nachtelijke hypoglycemie; 95%-BI = 95%-betrouwbaarheidsinterval

## Uitgangsvraag 10.1: Pioglitazon stap 2

**Tabel 74 - Evidencetabel pioglitazon stap 2, onderzoek 1**

Onderzoek 1	[Umpierrez 2006]
Bibliographic reference	Umpierrez 2006
Source of funding	The study was sponsored by Sanofi-Aventis(producent of glimepiride)
Competing interest	One author has received research funding from farmaceutical companies. Two authors are employees of Sanofi-Aventis.
Setting	51 centers within the US including private offices and physician-based clinics.
<b>Methods</b>	
Study design	Randomized, open-label study.
Eligibility criteria	Men and women aged 18-79 years with T2DM for at least 6 months, taking stable doses of metformin (1-2,5 g/day) or extended release metformin (0,5-2,0 g/day) for at least two months prior to the study, BMI > 24 kg/m <sup>2</sup> , HbA1c 7,5-10%, FPG 126-235 mg/dL, C-peptide concentration ≥ 0,27 nmol/L. Exclusion criteria: other glucose lowering medication, history of substance abuse, severe hypoglycemia, acute metabolic complications, or clinically significant abnormal baseline laboratory values.
Interventions	<ul style="list-style-type: none"><li>- glimepiride administered once daily initiated at a starting dose of 2 mg/day and increased during the 6-week forced titration phase to a maximum dose of 8 mg/day or until the last three daily fasting self-monitoring blood glucose values was &lt; 120 mg/dL.</li><li>- pioglitazone once daily was started at a dose of 30 mg/day and increased to a maximum of 45 mg/day at week 12 if the mean SMBG over the prior three days was &gt; 120 mg/dL or HbA1c was ≥ 8%.</li></ul> Baseline doses of metformin were maintained during the course of the study.
Primary outcome measure	Change in HbA <sub>1c</sub> at study endpoint
Secondary outcome measure(s)	Hba <sub>1c</sub> at other timepoints, subjects with final HbA <sub>1c</sub> ≤ 7%, change in FPG, serum lipids, BMI, C-peptide, insulin, lactate levels. Incidence of hypoglycemia (SM blood glucose < 3,9 mmol/L/70 mg/dL), severe hypoglycemia (requiring assistance, SMBG < 36 mg/dL), serious adverse events, laboratory values, physical examinations, ECGs. Costs, health status (Health Utilities Index Mark 3), healthcare utilization.
Sample size	N = 203
Randomization method	Not reported
<b>Results</b>	
Numbers	Glimepiride: n = 101, ITT n = 96 Pioglitazon: n = 109, ITT n = 107



Study duration	28 weeks (2 weeks stabilization, 26 weeks intervention)
Patients characteristics and group comparability	
Effect size – primary outcome	HbA <sub>1c</sub> %: glim -1,3% ± 0,077, pio -1,23% ± 0,073, difference 0,07%, p = 0,48 % reaching HbA <sub>1c</sub> ≤ 7: glim 56,3% (after median 80-90 days), pio 55,1% (after median 140-150 days), p = 0,72
Effect size – secondary outcome(s)	Weight: glim +1,74 ± 0,41 kg; pio +1,85 ± 0,38 kg, difference + 0,11 kg, p = 0,84. BMI: glim +0,57 ± 0,14 kg/m <sup>2</sup> ; pio +0,69 ± 0,13 kg/m <sup>2</sup> , difference +0,12, p = 0,55. Health utility index scores were similar between groups at the different assessments (baseline, 12 weeks, 26 weeks). Mean changes from baseline for the total utility score and individual attribute scores were small for both groups and not significantly different between groups (data not shown).
Harms (adverse events)	Safety profiles for the glimepiride and pioglitazone treatment groups were similar. Glimepiride was associated with a higher rate of hypoglycemic events (33% of subjects vs 0,9% of subjects with pioglitazone, p = 0,0001) [zelfberekende RR pio vs glim 0,03, 95%-BI 0,004 tot 0,20] but there were no reports of severe hypoglycemia. The number of AEs across body systems was low and included cardiac disorders (3% vs 1,9%), eye disorders (4% vs 2,8%), and diarrhea (6% vs 4,7%), respectively, for glimepiride and pioglitazone. 7% of glimepiride-treated patients and 6,5% of pioglitazone-treated patients experienced one or more SAEs. The most frequently reported SAEs occurring in 1% of glimepiride patients and < 1% of pioglitazone patients, including injection site cellulitis, cholelithiasis, foot fracture, hypoglycemia, TIA, thrombosis, acute MI, and depression. None of the SAEs reported in either treatment arm was considered treatment-related.
<b>Critical appraisal</b>	
Authors conclusion	Patients with T2DM with inadequate glycemic control while on metformin monotherapy achieved similar satisfactory glycemic control and a low incidence of adverse events with either add-on glimepiride or pioglitazone therapy. The addition of glimepiride, however, resulted in a more rapid glycemic control, a more favorable lipid profile with respect to total and LDL cholesterol, and lower healthcare costs over the course of the study than add-on treatment with pioglitazone.
Results validity	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Open-label study (blinding verder niet genoemd)</li> <li>- Randomisation method and concealment not mentioned</li> <li>- LOCF</li> <li>- Uitval: 28/210 = 13%, acceptable. (12/101 glim; 16/109 pio)</li> <li>- Industry-sponsored</li> </ul>
Other /Addendum	

**Tabel 75 - Evidencetabel pioglitazon stap 2, onderzoek 2**

<b>Onderzoek 2</b>	<b>[Comaschi 2007]</b>
Bibliographic reference	Comaschi, 2007
Source of funding	Funded by Takeda (producer of pioglitazone).
Competing interest	-
Setting	45 centers throughout Italy
<b>Methods</b>	
Study design	Open-label RCT
Eligibility criteria	T2DM patients $\geq$ 35 years who had received treatment with either metformin or an SU as monotherapy at a stable dose for at least three months before study entry. Fasting C-peptide > 0,33 nmol/L, HbA1c 7,5-11%. The following medications were not permitted at any time during the study: OAD other than metformin or SU, insulin, benzoic acid, or long-term treatments with beta-blockers or corticosteroids.
Interventions	<ul style="list-style-type: none"><li>- Pioglitazone 15 mg/day, added to existing metf or SU; from 15 days onwards, increase permitted up to max 30 mg/day when FPG &gt; 7,8 mmol/L or HbA1c &gt; 7,5%.</li><li>- Fixed-dose combination tablet containing metf 400 mg and glibenclamide 2,5 mg, one or two tablets daily; increase permitted up to three tablets daily.</li></ul> If hypoglycemia occurred, the dose of SU of metf, or the dose of the fixed combination was reduced. Pio could not be reduced.
Primary outcome measure	HbA <sub>1c</sub> % (change from baseline to six months)
Secondary outcome measure(s)	FPG, C-peptide, postprandial glucose, postprandial insulin. Full blood count, physical examination, weight, vital signs, liver function. Adverse events and adverse drug reactions.
Sample size	N = 250 (103 metf+pio, 67 SU+pio, 80 metf+glib)
Randomization method	Not mentioned
<b>Results</b>	
Numbers	<ul style="list-style-type: none"><li>- Metf+pio: n = 103 randomized, n = 76 completed</li><li>- Metf+glib: n = 80 randomized, n = 67 completed</li><li>- Pio+SU: n = 67 randomized, n = 53 completed</li></ul>
Study duration	6 months

Patients characteristics and group comparability	
Effect size – primary outcome	Hba1c was reduced in the metf+glib group from 8,57±0,94% to 7,28±1,02%, difference -1,29%, and in the pio+metf group from 8,4±0,81% to 7,41±0,87%, difference -0,99%. The difference between these two groups was 0,30%, p = 0,043.
Effect size – secondary outcome(s)	Only weight is relevant, but results are not reported.
Harms (adverse events)	No distinction was made between the groups metf+pio and SU+pio. There was one hypoglycaemic event, which was in the group metf+glibenclamide. There was one myocardial infarction in the pioglitazone group, but it was unclear whether this was in the pio+metf or pio+SU-group.
<b>Critical appraisal</b>	
Authors conclusion	This study has shown that the use of pioglitazone in combination with metformin or an SU is a safe and effective alternative to a commonly used fixed-dose combination of metformin and glibenclamide in the treatment of patients with type 2 diabetes who have failed on monotherapy with metformin or an SU. The complementary effect of the insulin-sensitizing agent pioglitazone with either metformin or an SU not only provided sustained glycemic control, but may also help to preserve beta-cell function and therefore delay the progression of the disease.
Results validity	<ul style="list-style-type: none"> <li>- The pioglitazone-group consisted of both patients using metf monotherapy and patients using SU monotherapy. In a post-hoc analysis these results were separated; only the group pio+metf is presented in this evidence table. This means that the groups might not be totally comparable.</li> <li>- Open-label, no details on blinding reported.</li> <li>- Method of randomisation and randomisation concealment not reported.</li> <li>- Drop-out just above 20% (in the whole study 22%, in the relevant groups 26% (pio+metf) and 16% (metf+glib)).</li> </ul>
Other /Addendum	

**Tabel 76 - Evidencetabel pioglitazon stap 2, onderzoek 3**

<b>Onderzoek 3</b>	<b>[Derosa 2009]</b>
Bibliographic reference	Derosa, 2009
Source of funding	Not mentioned
Competing interest	None
Setting	Two university hospitals in Italy
<b>Methods</b>	
Study design	RCT
Eligibility criteria	Patients with type 2 diabetes, at least 18 years of age, who were blood glucose lowering therapy naïve and with poor glycemic control, expressed as HbA1c level >6.5% and BMI 25-30 kg/m <sup>2</sup> . Patients were excluded if they has a history of ketoacidosis or had unstable or rapidly progressing diabetic retinopathy, nephropathy, or neuropathy, impaired hepatic function, impaired renal function, or severe anemia. Patients with serious cardiovascular disease or cerebrovascular conditions within six months before study enrollment also were excluded.
Interventions	4 groups: pioglitazone, metformin, pioglitazone+metformin, glimepiride plus metformin. Forced titration during the first three months (pio+metf: 15+850; 30+1700; 45+2550; glim+metf: 2+850; 4+850; 6+850)
Primary outcome measure	Insulin resistance (euglycemic hyperinsulinemic clamp)
Secondary outcome measure(s)	BMI, HbA <sub>1c</sub> , adverse events.
Sample size	271 patients were enrolled, 252 completed titration phase, 240 completed study.
Randomization method	Randomization was done using a drawing of envelopes containing randomization codes prepared by a statistician.
<b>Results</b>	
Numbers	Pio+metf: n = 69 Glim+metf: n = 66
Study duration	15 months, of which 3 months titration
Patients characteristics and group comparability	
Effect size – primary outcome	Not relevant

Effect size – secondary outcome(s) HbA<sub>1c</sub>: pio plus metf: baseline 9,3±1,2%, 15 mo 7,2±0,3%, decrease 2,1%, p < 0,001. Glim+metf: baseline 9,0±1,1, 15 mo 7,8±0,4, decrease 1,2%, p < 0,01. Difference in decrease is 0,9% in favour of pio+metf, but not statistically significant.  
BMI: pio plus metf: baseline 27,4±1,6 kg/m<sup>2</sup>, 15 mo 26,9±1,3, decrease 0,5, ns. glim+metf: baseline 27,1±1,4 kg/m<sup>2</sup>, 15 mo 28,4±2,2, increase 1,3, p < 0,5. Difference in change is 1,8 kg/m<sup>2</sup> in favour of pio+metf, p < 0,05.

---

Harms (adverse events) Premature withdrawal due to hypoglycemia (FPG<60 mg/dL): 2 men from pio+metf; 3 men from glim+metf.

---

### Critical appraisal

---

Authors conclusion On the basis of our study carried out on 4 groups of 60 T2DM patients monitored by the euglycemic hyperinsulinemic clamp, it appears to confirm that pio-metf-based therapeutic control is associated with the most quantitatively relevant improvement in insulin resistance-related parameters, whereas the SU-metf-includign protocol has less relevant effects.

---

Results validity

- The group pio+metf received a higher dose of metformin than the group glim+metf, and there was no titration on HbA<sub>1c</sub>. In my opinion, this might explain part of the (ns) difference in Hba1c between pio en glim.
- Blinding: envelopes were not described to be sealed or opaque. However, treatments were supplied as matching opaque white capsules in coded bottles to ensure the double-blind status of the study. Furthermore, a copy of the randomisation code was provided only to the responsible person performing the statistical analyses. (Conclusie: blinding is sufficient)
- Drop-out 11%: is acceptable.
- No relations with pharmaceutical industry.

---

Other /Addendum

---

**Tabel 77 - Evidencetabel pioglitazon stap 2, onderzoek 4**

<b>Onderzoek 4</b>	<b>[Pfützner 2011]</b>
Bibliographic reference	Pfützner, 2011
Source of funding	Not mentioned (but other PIOfix publication was funded by an unrestricted grant from Takeda)
Competing interest	2 authors are employees of Takeda. 6 authors declare to have received research grants, travel support, and speaker fees from Takeda (producer of pioglitazone).
Setting	Multicenter (Germany?)
<b>Methods</b>	
Study design	RCT
Eligibility criteria	Individuals with T2DM, 18-75 years old, pretreated with metformin monotherapy, baseline HbA1c $\geq$ 6.5%, dyslipidemia. Exclusion criteria: pregnancy, fatal disease, T1DM, hypersensitivity to study drugs, severe or multiple allergies, history of significant CV, respiratory, GI, hepatic, renal, neurological, psychiatric, hematological disease, other antidiabetes therapy than metf within last three months.
Interventions	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 30 mg pioglitazone plus 1700 mg metformin</li> <li>- 2 mg glimepiride plus 1700 mg metformin</li> </ul>
Primary outcome measure	HDL
Secondary outcome measure(s)	Lipid profile, glycemic control, adiponectin, hsCRP, blood pressure.
Sample size	N = 305 randomized; n = 288 in full analysis set.
Randomization method	Not mentioned.
<b>Results</b>	
Numbers	Full analysis set: Metformin plus pioglitazone: n = 146 Metformin plus glimepiride: n = 142
Study duration	24 weeks
Patients characteristics and group comparability	
Effect size – primary outcome	Not relevant

Effect size – secondary outcome(s) HbA<sub>1c</sub>: pio plus metf: baseline 7,3±0,9%, 15 mo 6,5±0,9%, decrease 0,8%, p < 0,05. glim+metf: baseline 7,3±0,8, 15 mo 6,3±0,8, decrease 1,0%, p < 0,05. Difference in decrease is 0.2% in favour of glim+metf, but not statistically significant.  
Weight: pio plus metf: baseline 96,2±17,5 kg, 15 mo 96,9±17,8, increase 0,7 kg, p < 0,05. glim+metf: baseline 94,1±18,0 kg, 15 mo 94,8±18,2 kg, increase 0,7 kg, p < 0,5. Difference in change is 0 kg, ns.

---

Harms (adverse events) 4 patients in the pio+metf-group and 5 patients in the glim+metf-group reported symptoms that were considered as an SAE.  
A total of 7 hypoglycemic events of mild or moderate nature were reported from the trial (2 with pio, 5 with glim), and 12 peripheral oedema events were observed (8 with pio, 4 with glim)

---

### Critical appraisal

---

Authors conclusion For the fixed combination of PM a statistically confirmed superior efficacy compared with GM was obtained concerning a possible HDL increase during the entire study period of 24 weeks of treatment in diabetes patients with dyslipidemia. Moreover, the drug combination offers further clearly positive results for established laboratory biomarkers for cardiovascular risk related to glycemic control, chronic systemic inflammation, activity of the visceral adipose tissue, insulin resistance, and beta-cell dysfunction.

---

Results validity

- Randomization method and concealment not mentioned
- Double-blind study, but methods not mentioned.
- 20% of patients (61 of 305) dropped out during the study. 94% received at least one study medication and had complete data and were included in ITT analyses.

---

Other /Addendum

---

**Tabel 78 - Evidencetabel pioglitazon stap 2, onderzoek 5**

<b>Onderzoek 5</b>	<b>[Maffioli 2013]</b>
Bibliographic reference	Maffioli, 2013
Source of funding	Not mentioned
Competing interest	None
Setting	One university hospital in Italy
<b>Methods</b>	
Study design	RCT
Eligibility criteria	T2DM patients, at least 18 years of age, naïve to treatment, HbA1c > 8%, BMI 25-35 kg/m <sup>2</sup> , hepatic steatosis. Patients were excluded if they had a history of ketoacidosis or had rapidly progressive diabetic retinopathy, nephropathy, muscle toxicity, anemia, T1DM, valvular heart disease, unstable cardiovascular conditions, cerebrovascular conditions within 6 months of study enrollment, pregnancy, contraindications.
Interventions	Three month run-in period with metf, 2550 mg/day. After that, randomization to: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pioglitazone 30 mg</li> <li>- Glibenclamide 10 mg</li> </ul> 6 months after randomization, addition of rosuvastatin in both groups.
Primary outcome measure	Hepatic steatosis
Secondary outcome measure(s)	Weight, BMI, HbA <sub>1c</sub> , glucose, insulin, lipids, hsCRP, clamp, ultrasound (steatosis degree, subcutaneous adipose tissue, visceral adipose tissue diameter)
Sample size	N = 170
Randomization method	Randomization was done using a drawing of envelopes containing randomization codes prepared by a statistician.
<b>Results</b>	
Numbers	N = 86 pio; n = 84 glibenclamide
Study duration	15 months (3 months run-in, after that 12 months follow-up)
Patients characteristics and group comparability	
Effect size – primary outcome	Not relevant



Effect size – secondary outcome(s)	HbA1c: pio plus metf: baseline 66,1±15,8 mmol/mol, 12 mo 50,8±20,2, decrease 15,3 mmol/mol, p < 0,05. glib+metf: baseline 68,3±13,6 mmol/mol, 12 mo 53,0±19,1, decrease 15,3 mmol/mol, p < 0,05. Difference in decrease is 0 mmol/mol. BMI: pio plus metf: baseline 30,2±2,9 kg/m <sup>2</sup> , 12 mo 30,3±3,0, increase 0,1, ns. glib+metf: baseline 30,0±3,0 kg/m <sup>2</sup> , 12 mo 30,4±3,3, increase 0,4, ns. Difference in change is 0,3 kg/m <sup>2</sup> in favour of pio+metf, ns. Gewicht: pio plus metf: baseline 83,1±8,8 kg, 12 mo 83,7±8,8, increase 0,6 kg, ns. glib+metf: baseline 83,5±9,0 kg, 12 mo 84,6±9,3 kg, increase 1,1 kg, ns. Difference in change is 0,5 kg in favour of pio+metf, ns.
Harms (adverse events)	Withdrawals due to adverse events: 2 in pio+metf group (one nausea, one leg edema), 2 in glib+metf group (1 hypoglycemia, 1 nausea). (Furthermore, when rosuvastatin was started, 2 patients in each group dropped out because of myalgia.)

---

### Critical appraisal

Authors conclusion	Even if both drugs proved to be safe and effective, pioglitazone seemed more effective than glibenclamide in improving inflammatory parameters and the hepatic steatosis indices. For these reasons, we believe that pioglitazone should be preferred over glibenclamide in addition to metformin to improve not only glyceemic control but also metabolic parameters.
Results validity	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Double-blind: envelopes were not described to be sealed or opaque. However, treatments were supplied as matching opaque white capsules in coded bottles to ensure the double-blind status of the study. Furthermore, a copy of the randomisation code was provided only to the responsible person performing the statistical analyses. (Conclusion: blinding is sufficient)</li> <li>- Drop-out 6%: is acceptable.</li> <li>- No relations with pharmaceutical industry.</li> </ul>

Other /Addendum

---

**Tabel 79 - Evidencetabel pioglitazon stap 2, onderzoek 6**

<b>Onderzoek 6</b>	<b>[Xiao 2015]</b>
Bibliographic reference	Xiao, 2015
Source of funding	Natural Science Foundation of Anhui Province
Competing interest	None
Setting	Anhui Provincial Hospital
<b>Methods</b>	
Study design	RCT, open-label
Eligibility criteria	T2DM for less than 12 months, HbA1c $\geq$ 7%, receiving metformin monotherapy (at least 1,5 mg/day). Exclusion criteria: history of diabetic ketoacidosis, family history of cancer, heart failure, impaired kidney function, impaired liver function, pregnancy, anemia, using aspirin, clopidogrel, heparin, glucocorticoid, NSAIDs, fibrates, ACE inhibitors, angiotensin II receptor agonists during the last 2 weeks before entering the study.
Interventions	Three groups, all used metformin at least 1,5 mg/day, plus add-on therapy: <ul style="list-style-type: none"><li>- Insulin (not reported in this paper)</li><li>- Pioglitazone (15-45 mg/day)</li><li>- Glipizide (5-10 mg/day)</li></ul>
Primary outcome measure	Platelet function
Secondary outcome measure(s)	HbA <sub>1c</sub> , glucose, insulin
Sample size	N = 120
Randomization method	Equal allocation using computer-generated random tables and using sequentially numbered envelopes.
<b>Results</b>	
Numbers	120 patients were randomized (40 in each group) and 107 completed the study: 34 in the pioglitazone group, 36 in the glipizide group, 37 in the insulin group.
Study duration	24 weeks
Patients characteristics and group comparability	
Effect size – primary outcome	Not relevant

Effect size – secondary outcome(s) HbA<sub>1c</sub>: pio plus metf: baseline 8,73±0,80%, 24 weeks 7,29±0,47%, decrease 1,44%, p < 0,01. glip+metf: baseline 8,65±0,75%, 24 weeks 6,71±0,55%, decrease 1,94%, p < 0,01. Difference in decrease is 0,5% in favour of glip+metf, p < 0,05.

---

Harms (adverse events) Pio: two patients withdrew due to lower extremity edema.

---

### Critical appraisal

---

Authors conclusion We demonstrated that glipizide add-on therapy attenuated platelet function in T2DM patients, primarily by improving glycemic control. Compared with glipizide, the hypoglycemic effect of pioglitazone was poor, but platelet function at 24 weeks was more markedly improved.

---

Results validity

- Randomisation method good
- Randomisation concealment not clearly described (sequentially numbered envelopes, so probably OK, but not clear enough)
- Blinding: open-label
- Lost to follow-up: 11%: acceptable
- No funding or other involvement by pharmaceutical industry.

---

Other /Addendum

---

**Tabel 80 - Risk of Bias assessment Pioglitazon stap 2**

	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other sources of bias
Umpierrez, 2006	?	?	-	-	+	+	-
Comaschi, 2007	?	?	-	-	-	+	-
Derosa, 2009	+	?	+	+	+	+	+
Pfützner, 2011		?	+	+	-	+	-
Maffioli, 2013	+	?	+	+	+	+	+
Xiao, 2015	+	?	-	-	+	+	+

## Uitgangsvraag 10.2: Pioglitazon stap 3

**Tabel 81 - Evidencetabel pioglitazon stap 3, onderzoek 1**

Onderzoek 1	[Aljabri 2004]
Bibliographic reference	Aljabri, 2004
Source of funding	Investigator-initiated grant from Eli Lilly Canada (producer of pioglitazone and Humuline NPH)
Competing interest	One author has received speaker honoraria from Eli Lilly Canada
Setting	Vancouver Hospital Diabetes Centre
<b>Methods</b>	
Study design	RCT, nonblinded, open-label
Eligibility criteria	Inclusion criteria: 30-85 years old, T2DM for more than one year, maximally tolerated doses of an insulin secretagogue and metformin, most recent HbA1c measurement was > 8,0% while undergoing stable diabetes treatment for > 12 weeks. Exclusion criteria: previous use of insulin or a TZD, class III or IV heart failure, MI or stroke in the past 6 months, liver disease, serum creatinine level > 2 mg/dL, proliferative retinopathy, current glucocorticoid use, excess alcohol use, pregnancy or breast-feeding.
Interventions	<ul style="list-style-type: none"><li>- Pioglitazone (start 30 mg/d, if necessary increased to 45 mg/d)</li><li>- Isophane (NPH) insulin</li></ul> The goal in both groups was to achieve a fasting blood glucose level < 108 mg/dL (< 6 mmol/l)
Primary outcome measure	Hypoglycemia Hypoglycemia was defined as a glucose meter value of < 68 mg/dL (< 3,8 mmol/l), and severe hypoglycemia was defined as low glucose levels resulting in loss of consciousness or requiring assistance for treatment.
Secondary outcome measure(s)	HbA1c, triglyceride, total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol. Quality of life: Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire
Sample size	N = 62
Randomization method	Using computer-generated numbers in opaque, sealed envelopes.
<b>Results</b>	
Numbers	Both groups n=31, but in the pioglitazone group 1 patient dropped out by noncompliance (n=30 for analysis) and in the insulin group 1 patient dropped out by noncompliance and 2 patients withdrew before start medication (n=28 for analysis).
Study duration	16 weeks

Patients characteristics and group comparability	Patients in both treatment groups had similar baseline characteristics.
Effect size – primary outcome	Hypoglycemia (< 68 mg/dL): RR 0,54; 95%-BI 0,32-0,92 Severe hypoglycemia did not occur.
Effect size – secondary outcome(s)	HbA1c%: pio -1,9±1,5; ins -2,3±1,5; difference 0,4 (-0,4 tot 1,2) in favour of insulin. Gewicht (kg): pio +2,6±4,3; ins +2,5±2,8; difference +0,1 (-1,2 tot +1,4) in favour of insulin. Microalbumin:creatinine (mg/g): pio -25,6±63,6; ins -58,3±91,9; difference 32,7 (-8,8 tot +74,3) DTSQ score 16 weeks (no baseline): pio 34,9±5,1; ins 34,3±5,4; p = 0,37
Harms (adverse events)	Local reactions at the injection site occurred in 5 patients receiving insulin. Adverse effects occurring in pioglitazone-treated patients included lower limb edema (n = 9), nausea (n = 3), and a 1,4-fold increase in liver aminotransferase levels (n = 1). All adverse effects were considered mild and none required a change in treatment or withdrawal from the study.
<b>Critical appraisal</b>	
Authors conclusion	We found pioglitazone to be as effective as a single injection of NPH at bedtime in improving glucose control, while causing less hypoglycemia.
Results validity	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Method of randomization and randomisation concealment sufficient</li> <li>- Not blinded</li> <li>- Drop-out: total 4/62=6%; insulin: 3/31=10%; pio 1/31=3%. Well described and acceptable percentages.</li> <li>- Sponsored by pharmaceutical company.</li> </ul>
Other /Addendum	

**Tabel 82 - Evidencetabel pioglitazon stap 3, onderzoek 2**

<b>Onderzoek 2</b>	<b>[Dorkhan 2009]</b>
Bibliographic reference	Dorkhan, 2009
Source of funding	Sanofi-Aventis (producer of insulin glargine), The Crafoord Foundation, The Swedish Heart and Lung Association.
Competing interest	Mozhgan Dorkhan has signed a speaker contract with Eli Lilly and received a scholarship from Sanofi-Aventis. Magnus Dencker has no conflict of interest to declare. Martin Stagmo has received speaker's fees from Sanofi-Aventis and through his spouse owns shares and stock options in NovoNordisk A/S.
Setting	Zweden, Malmö University Hospital (?; niet duidelijk omschreven)
<b>Methods</b>	
Study design	RCT, open-label
Eligibility criteria	Thirty patients with T2D and inadequate glycaemic control were included in a 26-week randomised open-label trial. Inadequate glycaemic control was defined as treatment with metformin and sulfonylurea/meglitinide in doses > 50% of maximum recommended doses and HbA1c > 6,2% measured with Mono-S method (= 7% National Glycohemoglobin Standardisation Program, NGSP). Patients with known heart failure or clinical signs of heart failure (New York Heart Association class II-IV) were excluded. Also excluded from the study were patients with significant valvular dysfunction (defined as more than mild regurgitation or presence of valvular stenosis), reduced ejection fraction EF (< 50%) or inappropriate acoustic window.
Interventions	<ul style="list-style-type: none"><li>- insulin glargine (titrated to FPG &lt; 6 mmol/l)</li><li>- pioglitazone (after 16 weeks at HbA1c &gt; 6,2% (or 7%?) increased to a maximum of 45 mg/day)</li></ul>
Primary outcome measure	Cardiac size and function (by echocardiography)
Secondary outcome measure(s)	Haematological signs of fluid retention and cardiac dysfunction, such as weight, haemoglobin and natriuretic peptide Plasma glucose, HbA1c, BNP, NT-proBNP.
Sample size	N = 30
Randomization method	Not mentioned
<b>Results</b>	
Numbers	Pioglitazone: n = 15; insulin glargine: n = 15
Study duration	26 weeks
Patients characteristics and group comparability	There were no significant differences in patients' anthropometrical characteristics at baseline.

Effect size – primary outcome	Niet relevant
Effect size – secondary outcome(s)	HbA1c: pio: baseline 8,1±1,5%, 26 w 6,8±1,2%, decrease 1,3%, p < 0,001. glar: baseline 8,3±1,4%, 26 w 6,1±0,7%, decrease 2,2%, p < 0,001. Difference in decrease is 0,9% in favour of glar, but not statistically significant, p = 0,23. BMI: pio: baseline 30,8±5,5 kg/m <sup>2</sup> , 26 w 31,9±5,9, increase 1,1, p < 0,001. glar: baseline 31,6±6,1 kg/m <sup>2</sup> , 26 w 32,5±6,2, increase 0,9, p < 0,01. Difference in change is 0,2 kg/m <sup>2</sup> in favour of glar, ns, p = 0,37.
Harms (adverse events)	One patient in the pioglitazone group developed a significant mitral regurgitation during treatment. This condition was reversible after discontinuation of pioglitazone.
<b>Critical appraisal</b>	
Authors conclusion	When choosing pioglitazone as an add-on treatment in patients with insufficiently controlled T2D, an increase in LVD vol by 11% and LA vol by 17% could be observed. This was parallel with an increase in natriuretic peptids. These changes in cardiac volume and natriuretic peptidlevels were not observed with insulin glargine. Larger randomized trials are warranted to confirm these findings.
Results validity	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Method of randomization not described</li> <li>- Not blinded</li> <li>- Drop-outs: reported that there were no drop-outs.</li> <li>- Partly sponsored by pharmaceutical company.</li> </ul>
Other /Addendum	



**Tabel 83 - Evidencetabel pioglitazon stap 3, onderzoek 3****Onderzoek 3 [Hartemann-Heurtier 2009]**

Bibliographic reference	Hartemann-Heurtier, 2009
Source of funding	“Assistance Publique des Hôpitaux de Paris” public grant. Free pioglitazone was supplied by Takeda.
Competing interest	None reported.
Setting	Pitie-Salpetriere Hospital, Paris, France

**Methods**

Study design	RCT
Eligibility criteria	T2DM, BMI $\geq$ 26 kg/m <sup>2</sup> , 18-75 years, HbA1c between 7,5 and 9,5%, during a minimum of 6 months treated with maximally tolerated and stable dosages of SU plus metformin. Exclusion criteria: use of TZD or other blood glucose lowering medication, increased ASAT or ALAT, eGFR < 60 ml/min/m <sup>3</sup> , hart failure $\geq$ grade 2, Hb < 10 g/dL.
Interventions	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Addition of pioglitazone 30 mg/day. After 2 and 4 months, dose was increased to 45 mg if HbA1c had not decreased by at least 1%. In presence of edema, the investigator could increase dose to 15 mg/day.</li> <li>- Addition of bedtime NPH 0,2 IU/kg/day. Target FPG &lt; 110 mg/dL (&lt; 6,1 mmol/l).</li> </ul>
Primary outcome measure	Visceral fat, subcutaneous fat, total fat mass, fat-free mass, adiponectin, IL-6, hsCRP, ferritine, gene expression
Secondary outcome measure(s)	Hba1c, weight, etc.
Sample size	N = 28. One withdrawal in each group. In the insulin group after one day because of hypoglycemia; not included in the analyses. In the pio group after 4 months because of weight gain; included in analyses.
Randomization method	Randomization was made by reference to a statistical series whose details were unknown to any of the investigators and were contained in a set of sealed envelopes.

**Results**

Numbers	Pio: n = 14; NPH: n = 13.
Study duration	24 weeks
Patients characteristics and group comparability	No significant difference between treatment groups at baseline was found.
Effect size – primary outcome	Not relevant

Effect size – secondary outcome(s)	HbA1c: pio: baseline 8,3±0,5%, 24 w 7,1±0,6%, decrease 1,2±0,7%, p < 0,001. NPH: baseline 8,6±0,5%, 24 w 7±0,5%, decrease 1,6±0,5%, p < 0,001. Difference in decrease is 0,4% in favour of NPH, ns. Gewicht: pio: baseline 85±13 kg, 24 w 89±15 kg, increase 3,7±3,5 kg, p < 0,01. NPH: baseline 90±14 kg 24 w 92±14 kg, increase 2,4±1,7 kg, p < 0,01. Difference in change is 1,3 kg in favour of NPH, ns.
Harms (adverse events)	One patient in the insulin group withdrew on day one due to hypoglycemia. In the other patients, no severe hypoglycemia occurred. At least one symptomatic hypoglycemia was reported by 10/13 patients in the insulin group (77%) and 6/14 in the pioglitazone group (43%) (zelfberekende RR pio tov NPH: 0,56, 95%-BI 0,28-1,09). At the end of the study, the pioglitazone daily dose was 30 mg in 8 patients (57%), 45 mg in 5 patients (36%) and 15 mg in 1 patient (7%).
<b>Critical appraisal</b>	
Authors conclusion	In conclusion, the present data indicate that pioglitazone and bed-time NPH insulin while inducing a similar reduction in HbA1c do not significantly and constantly modify intra-abdominal fat content or expression of MCP-1, CD-68 and IL-6 in subcutaneous fat. Serum hsCRP and ferritin levels decrease after both treatments but hsCRP reduction was only significant after pioglitazone treatment and ferritin level reduction was only significant after insulin treatment. Serum IL-6 remained unchanged, suggesting that hsCRP and ferritin levels reduction could result from other direct or indirect hepatic effects of treatment. Finally our study shows that 6-month pioglitazone or NPH treatments do not have a highly different impact on intra-abdominal fat content and low-grade inflammation level, two well-known cardiovascular risk-related parameters.
Results validity	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Method of randomisation and randomisation concealment sufficient.</li> <li>- Blinding: not clearly described. It seems that patients and doctors were not blinded, but researchers were.</li> <li>- Drop-outs are described. There are 7 drop-outs in each group, which is acceptable.</li> <li>- Not sponsored by pharmaceutical company, although pioglitazone was supplied by pharmaceutical company.</li> </ul>
Other /Addendum	Hartemann-Heurtier made a distinction between fat mass and fat free mass. In the pioglitazone group, the increase was predominantly in the fat mass (fat mass +3,3 kg; fat free mass +0,5 kg), in the insulin group in the fat free mass (fat mass +1 kg; fat free mass +1,6 kg)

**Tabel 84 - Risk of Bias assessment Pioglitazon stap 3**

	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other sources of bias
Aljabri 2004	+	+	-	-	+	+	-
Dorkhan 2009	-	?	-	-	+	+	?
Hartemann-Heurtier 2009	+	+	-	-	+	+	+

## Uitgangsvraag 11: Kortwerkende versus langwerkende metformine

Tabel 85 - Evidencetabel kortwerkende versus langwerkende metformine, onderzoek 1

Onderzoek 1	[Schwartz 2006]
Bibliographic reference	Schwartz, 2006
Source of funding	Depomed (Glumetza®)
Competing interest	Not reported
Setting	85 centers (outpatients) in the US, between August 2001 and October 2003
<b>Methods</b>	
Study design	Randomized, double-blind active-controlled trial
Eligibility criteria	<ul style="list-style-type: none"><li>- Outpatients with type 2 diabetes, 18-79 years of age.</li><li>- Drug naïve (newly diagnosed diabetes or treated with diet and exercise only) or received prior drug therapy (monotherapy with oral hypoglycemic agents other than metformin up to the maximum dose allowed, metformin monotherapy up to 2000 mg/day, metformin up to 1500 mg/day with sulfonylurea up to one-half the maximum allowed dose.</li><li>- HbA<sub>1c</sub> level 7,0-12,0% (drug naïve patients) or 6,5-10,0% (prior drug therapy patients)</li><li>- Fasting plasma glucose levels 120-400 mg/dl (drug-naïve patients) or 120-250 mg/dl (prior drug therapy patients).</li><li>- C-peptide levels &gt; 1,0 ng/ml</li><li>- BMI 22-50 kg/m<sup>2</sup></li><li>- Negative pregnancy test for female patients.</li></ul>
Interventions	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Metformine XR 1500 mg/day</li><li>2. Metformine XR 1500 mg (500 mg morning, 1000 mg evening)</li><li>3. Metformine XR 2000 mg/day</li><li>4. Metformine 1500 mg/day (500 mg morning, 1000 mg evening)</li></ol> <p>After a 6-week washout, all patients began metformin dosing at 1000 mg/day, which was titrated to their assigned dose over 2-3 weeks, and continued at that dose for a total treatment duration of 24 weeks.</p>
Primary outcome measure	Glycemic control (baseline-adjusted differences between treatment groups in the reduction in HbA <sub>1c</sub> levels from baseline to end point).
Secondary outcome measure(s)	<ul style="list-style-type: none"><li>- Changes in HbA<sub>1c</sub>, fasting plasma glucose, fructosamine, total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, and triglyceride concentrations from baseline to specified times during the study.</li><li>- Proportion of patients who discontinued treatment because of lack of efficacy (FBG &gt; 250 mg/dl for 1 week, or &gt; 300 mg/dl for 3 days)</li><li>- Adverse events</li></ul>
Sample size	750

Randomization method Not reported

---

## Results

---

Numbers N = 706 (randomized patients)

1. 178
2. 182
3. 172
4. 174

---

Study duration 24 weeks

---

Patients characteristics and group comparability

1. Age (yr):54 (SD 11,4); Female: 95 (53,4%)
2. Age (yr): 54 (SD 11,8); Female: 71 (39,0%)
3. Age (yr): 55 (SD 11,7); Female: 81 (47,1%)
4. Age (yr) 54 (SD 12,5); Female: 79 (45,5%)

There were no significant differences between the groups in demographic and baseline characteristics.

---

Effect size – primary outcome

1. -0,73%
2. -0,74%
3. -1,06%
4. -0,70%

No significant differences between 1,2 and 4.  
3 vs 4 (2000 mg Metformin XR vs 1500 mg metformin): MD -0,36% (98,4%-BI -0,65 tot -0,06).  
Differences between XR groups not reported.

---

Effect size – secondary outcome(s) **Gastrointestinal events during dosing a 1000 mg /day**

- **Any gastrointestinal event**

1. 18,9%
2. 15,5%
3. 20,7%
4. 19,3%

No significant differences

- **Diarrhea**

1. 6,9%,
2. 8,3%
3. 8,9%
4. 10,5%

No significant differences

- **Nausea**

1. 2,9%
  2. 3,9%
  3. 2,5%
-

4. 8,2%

More nausea in immediate release group vs extended release groups. P = 0,050

**Discontinuation due to gastrointestinal events during the 1<sup>st</sup> week of treatment**

• **Diarrhea**

1. 0,6%

2. 0%

3. 0%

4. 1,2%

No significant differences

• **Nausea**

1. 0%

2. 0%

3. 0%

4. 1,7%

No significant differences

• **Other gastrointestinal event**

1. 0,6%

2. 0,6%

3. 0%

4. 1,2%

No significant differences

**Adverse events during entire study**

• **Diarrhea**

1. 14,2%

2. 18,2%

3. 15,8%

4. 14,4%

No significant differences

• **Nausea**

1. 9,7%

2. 7,7%

3. 8,2%

4. 10,9%

No significant differences

• **Dyspepsia**

1. 5,1%

2. 2,8%

3. 4,7%

4. 5,7%

No significant differences

• **Upper abdominal pain**

1. 5,1%

2. 3,3%
3. 2,3%
4. 2,3%

No significant differences

- **Triglycerides (mg/dl)**

1. +4,2
2. +2,2
3. -9,4
4. -4,3

P = 0,015

- **LDL cholesterol (mg/dl)**

1. -11
2. -10,3
3. -14,2
4. -4,5

P = 0,030

No significant differences in FPG, total cholesterol and HDL cholesterol.

---

### Critical appraisal

---

Authors conclusion

Once- or twice-daily extended-release metformin was as safe and effective as twice-daily immediate-release metformin and provided continues glycemc control for up to 24 weeks of treatment.

---

Results validity

See RoB assessment table

---

Other /Addendum

- Follow-up 24 weeks.
  - Financial support AND assistance with conducting the study and manuscript preparation by Depomed.
  - Incomplete outcome data: proportion of patients that discontinued treatment because of lack of efficacy.
  - 750 patients randomised, 706 patients included in intention to treat population and 529 patients completed the study per protocol; numbers not specified.
  - Efficacy outcome: only significant when comparing 2000 mg extended release and 1500 mg metformin (IR). No significance when comparing 1500 mg dosages.
-

**Tabel 86 - Evidencetabel kortwerkende versus langwerkende metformine, onderzoek 2**

<b>Onderzoek 2</b>	<b>[Gao 2008]</b>
Bibliographic reference	Gao, 2008
Source of funding	Grants from National 973 Program of China and partial financial support from Beijing Wanhyui Double-Crane Pharmaceutical C, LTD, China
Competing interest	The authors stated that they have no interests which might be perceived as posing a conflict or a bias.
Setting	3 outpatients clinics in Beijing, China
<b>Methods</b>	
Study design	Randomized, open-label trial
Eligibility criteria	<ul style="list-style-type: none"><li>- Type 2 diabetes, 30-70 years of age</li><li>- BMI 19-35 kg/m<sup>2</sup></li><li>- FPG ≤ 13 mmol/l</li><li>- HBA<sub>1c</sub> ≤ 9,5%</li><li>- Treatment with diet alone or monotherapy with metformine (IR) of α-glucosidase inhibitor.</li><li>- Exclusion criteria were diabetic symptoms, renal dysfunction, hepatic dysfunction, severe heart disease. Receiving insulin or other oral antidiabetic medication</li></ul>
Interventions	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Metformine (IR) 500 mg 3 dd</li><li>2. Metformine (XR) 1500 mg 1 dd</li></ol>
Primary outcome measure	Post-prandial glycaemic excursion Chronic glycaemia, lipid profiles, insulin resistance, pancreatic islet function
Secondary outcome measure(s)	-
Sample size	N = 150
Randomization method	Not described
<b>Results</b>	
Numbers	N = 150 <ol style="list-style-type: none"><li>1. 75 (analyzed 71)</li><li>2. 75 (analyzed 69)</li></ol>
Study duration	12 weeks



Patients characteristics and group comparability	<ol style="list-style-type: none"> <li>Age (yr) 53,5 (SD 8,1); Female: 38 (50,7%)</li> <li>Age (yr): 55,7 (SD 8,8) ; Female: 37 (49,3%)</li> </ol>
	No significant differences in demographic and baseline data
Effect size –outcomes	<b>Change in HbA<sub>1c</sub>(%)</b>
	<ol style="list-style-type: none"> <li>-0,3%</li> <li>-0,3%</li> </ol>
	No significant differences between groups
	<b>Fasting plasma glucose (mmol/l)</b>
	<ol style="list-style-type: none"> <li>-0,2</li> <li>+ 0,2</li> </ol>
	No significant differences within or between groups
	<b>Post-prandial plasma glucose at 120 min after standard meal</b>
	<ol style="list-style-type: none"> <li>-0,3</li> <li>+ 0,9</li> </ol>
	P < 0,05
	<b>Triglycerides (mmol/l)</b>
	<ol style="list-style-type: none"> <li>-0,1</li> <li>+0,2</li> </ol>
	No significant differences within or between groups
	<b>Gastro-intestinal adverse events</b>
	<ol style="list-style-type: none"> <li>11,3%</li> <li>4,3%</li> </ol>
	No significant difference
	No significant differences in BMI, LDL, HDL, total cholesterol, fasting insulin, post-prandial insulin within or between two groups after 12 weeks of treatment.
<b>Critical appraisal</b>	
Authors conclusion	The effects of once daily metformine (XR) on chronic glycaemia, BMI, lipid profiles. Insulin resistance and islet function are comparable with that of thrice daily metformine (IR) in oriental population.
Results validity	See RoB assessment table
Other /Addendum	Follow-up 12 weeks

**Tabel 87 - Evidencetabel kortwerkende versus langwerkende metformine, onderzoek 3**

<b>Onderzoek 3</b>	<b>[Fujioka 2003]</b>
Bibliographic reference	Fujioka, 2003
Source of funding	Not reported
Competing interest	Not reported
Setting	42 centers in the United States between July 1998 and June 1999
<b>Methods</b>	
Study design	Randomized, double-blind parallel-group trial
Eligibility criteria	<ul style="list-style-type: none"><li>- Patients between ages of 27-77 years, with type 2 diabetes for &gt; 2 months to &lt; 10 years.</li><li>- Had been receiving metformine (IR) 500 mg 2dd for at least 8 weeks.</li><li>- HbA<sub>1c</sub> ≤ 8,5% and FPG ≤ 200 mg/dl.</li><li>- Adherence with drug treatment must be &gt; 80% during a 2-week, single blind lead-in period (a weight-maintenance diet and metformine (IR) 500 mg 2 dd).</li></ul>
Interventions	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Metformine (IR) 500 mg 2 dd</li><li>2. Metformine (XR) 1000 mg 1 dd</li><li>3. Metformine (XR) 1500 mg 1 dd</li></ol>
Primary outcome measure	Change in HbA <sub>1c</sub> from baseline to week 12.
Secondary outcome measure(s)	<ul style="list-style-type: none"><li>- Change in HbA<sub>1c</sub> from baseline to week 24</li><li>- Distribution of HbA<sub>1c</sub> values (&lt; 7%, 7%-8%, ≥ 8%) at weeks 12 and 24</li><li>- Changes from baseline in FPG concentrations</li><li>- Lipid levels, serum insulin levels, fructosamine levels, mean daily blood glucose concentrations (self-monitored)</li><li>- Body weight at weeks 12 and 24</li><li>- Proportion of patients who discontinued treatment due to inadequate glycemic control</li><li>- Adverse events</li><li>- Gastrointestinal adverse events</li></ul>
Sample size	217 (number of patients in single blind lead-in period unknown)
Randomization method	Not reported
<b>Results</b>	
Numbers	N = 191 (1: 71; 2: 75; 3: 71)

Study duration	24 weeks
Patients characteristics and group comparability	<ol style="list-style-type: none"> <li>Age (yr):54; Female: 40 (56,3%)</li> <li>Age (yr): 54; Female: 41 (54,7%)</li> <li>Age (yr): 55; Female: 43 (60,6%)</li> </ol> <p>Significant differences between the groups in demographic and baseline characteristics: not reported.</p>
Effect size – primary outcome	<p><b>Change in HbA<sub>1c</sub> from baseline to week 12</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>+ 0,15%</li> <li>+ 0,23%</li> <li>+ 0,04%</li> </ol> <p>No significant differences</p>
Effect size – secondary outcome(s)	<p><b>Change in HbA<sub>1c</sub> from baseline to week 24</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>+ 0,06%</li> <li>+ 0,25%</li> <li>+ 0,14%</li> </ol> <p>No significant differences</p> <p><b>Distribution of HbA<sub>1c</sub> values</b> Percentages not reported (figure). No significant differences</p> <p><b>Changes in FPG concentrations</b> Numbers not reported (figure). No significant differences</p> <p><b>Mean daily blood glucose concentration, fructosamine, serum insulin levels and body weight.</b> No significant changes (numbers not reported)</p> <p><b>Triglycerides (mg/dl) from baseline to week 24</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>+1 (not significant)</li> <li>+ 34 (95%-BI 15 tot 53)</li> <li>+ 42 (95%-BI 6 tot 78)</li> </ol> <p><b>Total cholesterol, LDL-cholesterol and HDL-cholesterol</b> No significant changes</p> <p><b>Discontinuation due to adverse events</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1 of 71</li> <li>2/3. 7 of 146</li> </ol> <p><b>Gastro-intestinal adverse events</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>39%</li> <li>29%</li> <li>Not reported</li> </ol> <p>Significance not reported</p>

---

**Critical appraisal**

Authors conclusion	In this study, patients with type 2 diabetes who had been receiving twice-daily metformin (IR) achieved comparable glyceemic control when therapy was switched to once-daily metformin (XR) at the same or a greater total daily dose.
Results validity	See RoB assessment table
Other /Addendum	<ul style="list-style-type: none"><li>- Follow-up 24 weeks</li><li>- Funding not reported</li></ul> Patients already treated with metformin (IR) > 8 weeks, and adherence > 80% with metformin: selection bias?
	-

---

**Tabel 88 - Risk of Bias assessment kortwerkende versus langwerkende metformine**

	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other sources of bias
Schwartz, 2006	-	-	+	?	+	+	+
Gao, 2008	-	-	-	-	-	-	+
Fujioka, 2003	-	-	+	?	+	+	+

## Uitgangsvraag 13: Acarbose stap 2

### Tabel 89 - Evidencetabel Acarbose stap 2

Onderzoek 1	[Wang 2011]
Bibliographic reference	Wang, 2011
Source of funding	- Research grants from National Science Council, Taiwan - Veterans general hospitals university system of Taiwan Joint Research Program - Bayer Schering Pharma (producer of acarbose)
Competing interest	Yes, various grants/fees of pharmaceuticals.
Setting	2 medical centers (outpatients) in Taiwan
<b>Methods</b>	
Study design	Randomized, open-label trial
Eligibility criteria	<ul style="list-style-type: none"><li>- Type 2 diabetes outpatients were eligible for inclusion if they were aged 30-70 years.</li><li>- On mono- or dual oral antidiabetic therapy for <math>\geq 3</math> months.</li><li>- Glycated hemoglobin level of 7,0-11,0%.</li><li>- Exclusion criteria were treatment with insulin or drugs that promote weight loss, impaired renal or liver function, history of hemoglobinopathy or chronic anemia, women of childbearing potential without adequate contraception.</li></ul>
Interventions	Monotherapy metformine 1500/mg/day for 8 weeks. Thereafter in combination with 1) acarbose 50 mg 2 dd or 2) glibenclamide 2,5 mg 2 dd for 4 weeks. Thereafter dosages were doubled, if tolerable, for the following 12 weeks.
Primary outcome measure	Mean amplitude of glycemic excursions (MAGE), oxidative stress ( plasma levels of ox-LDL, urinary excretion rates of 8-iso PGF <sub>2<math>\alpha</math></sub> ): before randomization and at study end.
Secondary outcome measure(s)	HbA <sub>1c</sub> , lipid profiles, high-sensitivity C-reactive protein, total and high molecular weight adiponectin
Sample size	55
Randomization method	Computer-generated block randomization table
<b>Results</b>	
Numbers	N = 55 (randomized patients), 51 completed study 1. 28 2. 23

Study duration	Follow up was 24 weeks
Patients characteristics and group comparability	<ol style="list-style-type: none"> <li>Age (yr):52,8 (SD 8,2); Female: 46,4%</li> <li>Age (yr): 54,7 (SD 8,3); Female: 56,5%</li> </ol> <p>There were no significant differences between the groups in baseline characteristics.</p>
Effect size – primary outcome	<p><b>MAGE</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>5,6 mmol/l (SD 1,5) to 4,0 mmol/l (SD 1,4); p &lt; 0,001</li> <li>6,2 mmol/l (SD 2,8) to 6,3 mmol/l (SD 2,3); p = 0,82</li> </ol> <p><b>Ox-LDL</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>254,4 ng/mL (SD 269,1) to 298,5 ng/ml (SD 249,8); p = 0,62</li> <li>242,4 ng/ml (SD 180,9) to 470,7 ng/ml (SD 247,3); p = 0,004</li> </ol> <p><b>Urinary excretion of 8-iso PGF<sub>2α</sub></b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>117,9 pmol/mmol creatinine (SD 58,1) to 137,8 pmol/mmol creatinine (SD 64,4); p = 0,12</li> <li>121,6 pmol/mmol creatinine(SD 39,6) to 152,5 pmol/mmol creatinine (SD 41,8); p = 0,03</li> </ol>
Effect size – secondary outcome(s)	<p><b>ΔHbA<sub>1c</sub></b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>8,2% (SD 0,8) to 7,5% (SD 0,8) (p &lt; 0,001)</li> <li>8,6% (SD 1,6) to 7,4% (SD 1,2) (p &lt; 0,001)</li> </ol> <p><b>Weight</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>69,8kg (9,9) to 68,3 (kg) (SD 10,4); p = 0,002</li> <li>66,0 kg (SD 15,4) to 66,8 (SD 16,3); p = 0,10</li> </ol>
<b>Critical appraisal</b>	
Authors conclusion	In this select population of adult Taiwanese patients with T2DM who were inadequately controlled by metformin, add-on acarbose or glibenclamide significantly reduced HbA <sub>1c</sub> . However, treatment with acarbose decreased MAGE, body weight, and serum triglyceride and increased serum adiponectin without significant effect on oxidative stress. Treatment with glibenclamide had no statistically significant effect on MAGE but increased oxidative stress and decreased HDL-C.
Results validity	See RoB assessment table
Other/Addendum	<p>Not blinded</p> <p>No in between group comparison</p> <p>Per protocol analysis</p> <p>Small sample size</p>

**Tabel 90 Risk of Bias assessment acarbose stap 2**

Wang 2011	Random sequence generation	-
	Allocation concealment	-
	Blinding of participants and personnel	-
	Blinding of outcome assessment	-
	Incomplete outcome data	-
	Selective reporting	?
	Other sources of bias	+

© Nederlands Huisartsen Genootschap, afdeling richtlijnontwikkeling en wetenschap  
Mercatorlaan 1200  
3528 BL Utrecht  
Postbus 3231  
3502 GE Utrecht  
Tel. 030 - 282 35 00  
[www.nhg.org](http://www.nhg.org)

# Totstandkoming en methoden