

Update medicamenteuze behandeling diabetes mellitus type 2

Marloes Dankers, Bertien Hart, Marinka van Dalfsen

In 2018 is het medicamenteuze stappenplan uit de NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 geüpdatet. Nieuw was de beperkte plaats voor de dipeptidylpeptidase-4-remmers (DPP4-remmers) of glucagon-like peptide 1-agonisten (GLP1-agonisten) als alternatief voor insuline. De natrium-glucose-cotransporter 2-remmers (SGLT2-remmers) staan niet in het stappenplan. De ontwikkelingen rond deze middelen gaan echter hard. Wat weten we nu meer dan toen?

NIEUWE BLOEDGLUCOSEVERLAGENDE MIDDELEN

In Nederland zijn anno 2020 vier DPP4-remmers, zes glucagon-like peptide 1-agonisten en vier natriumglucose-cotransporter 2-remmers beschikbaar [tabel 1]. In 2018 gebruikte ongeveer 10% van het totale aantal gebruikers van bloedglucoseverlagende middelen een DPP4-remmer, GLP1-agonist of SGLT2-remmer.¹ De DPP4-remmers hebben de meeste gebruikers met ongeveer 38.000 patiënten, gevolgd door de GLP1-agonisten met ongeveer 16.000 gebruikers. Het aantal patiënten met SGLT2-remmers neemt snel toe: van minder dan 4000 gebruikers in 2014 tot ruim 15.000 in 2018.² De huisarts komt dan ook in toenemende mate in aanraking met deze middelen, al dan niet via recepten uit de tweede lijn.

EFFECTIVITEIT OP HARDE EINDPUNTEN

Een belangrijke overweging bij de beoordeling van nieuwe middelen voor de behandeling van diabetes mellitus type 2 (DM2) is de effectiviteit op harde eindpunten, zoals mortaliteit en macro- en microvasculaire morbiditeit.³ Een zoekopdracht in PubMed naar cardiovasculaire en renale uitkomstenonderzoeken van DPP4-remmers, GLP1-agonisten en SGLT2-remmers in november 2019 leverde zestien resultaten op. De meeste onderzoeken richtten zich op de cardiovasculaire effecten, terwijl er voor de SGLT2-remmers ook een onderzoek naar (harde) renale effecten is gepubliceerd.^{1,4-18} Deze onderzoeken vormen de basis van dit artikel.

De cardiovasculaire onderzoeken zijn – met uitzondering van het onderzoek naar GLP1-agonist dulaglutide – opgezet als non-inferioriteitsonderzoek en hebben als primaire doel het aantonen van cardiovasculaire veiligheid.⁴⁻¹⁸ Het primaire eindpunt in de onderzoeken bestond uit *major cardiovascular events* (MACE): een gecombineerd eindpunt van cardiovasculaire sterfte, niet-fataal myocardinfarct, niet-fatale beroerte en



Het huidige stappenplan uit de NHG-Standaard is toereikend voor het grootste deel van de patiënten met DM2.

Foto: Shutterstock

in sommige onderzoeken ook ziekenhuisopnamen vanwege instabiele angina pectoris. De onderzoeken waren placebogecontroleerd, met als uitzondering het CAROLINA-onderzoek, dat linagliptine vergeleek met het sulfonyleureumderivaat glimepiride.⁴ Om aan te kunnen tonen dat het onderzochte middel veilig is, includeerden de meeste onderzoeken alleen patiënten met (een verhoogd risico op) cardiovasculaire aandoeningen. De mediane follow-upduur was minimaal 1,3 jaar en maximaal 6,3 jaar, en het aantal geïncludeerde patiënten lag tussen de 3183 en 17.160.⁴⁻¹⁸ [Tabel 2] bevat een overzicht van de belangrijkste resultaten van de cardiovasculaire onderzoeken.

DPP4-remmers

De DPP4-remmers zijn non-inferieur, maar niet superieur aan een placebo op het primaire eindpunt. Dit houdt in dat deze middelen niet meer, maar ook niet minder MACE veroorzaken dan een placebo.^{4,5,7,8} De DPP4-remmer linagliptine is ook vergeleken met glimepiride – ook in dit onderzoek was er geen verschil in MACE. Na 6,3 jaar was linagliptine non-inferieur (maar niet superieur) aan glimepiride.⁶ Het cardiovasculaire veiligheidsonderzoek naar saxagliptine

DE KERN

- Dipeptidylpeptidase-4-remmers (DPP4-remmers) en glucagon-like peptide 1-agonisten (GLP1-agonisten) hebben een beperkte plaats in het stappenplan voor de behandeling van diabetes mellitus type 2 (DM2) in de NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 [2018]. Natriumglucose-cotransporter 2-remmers (SGLT2-remmers) zijn niet opgenomen in het medicamenteuze stappenplan.
- DPP4-remmers zijn wat betreft cardiovasculaire effecten vergelijkbaar met een placebo bij patiënten met een hoog cardiovasculair risico. GLP1-agonisten en SGLT2-remmers hebben vooral bij patiënten met een cardiovasculaire aandoening in de voorgeschiedenis gunstige cardiovasculaire effecten in vergelijking met een placebo. De SGLT2-remmer canagliflozine heeft gunstige renale effecten bij patiënten met DM2 en albuminurie.
- Hoewel er sinds het verschijnen van de NHG-Standaard meer bekend is geworden over gunstige cardiovasculaire en renale effecten van SGLT2-remmers, lijkt op grond van hun langetermijnveiligheid en kosten op dit moment slechts een plaats als reservemiddel in de eerstelijnszorg gerechtvaardigd.

vond een verhoogd risico op ziekenhuisopnamen door hartfalen: 3,5% bij saxagliptine versus 2,8% bij placebo (hazardratio (HR) 1,27; 95%-betrouwbaarheidsinterval (95%-BI) 1,07 tot 1,51).⁷ De onderzoeken naar de andere DPP4-remmers bevestigden dit risico niet.^{4,5,8} Onduidelijk is daarom of er sprake is van een groepseffect. De NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 raadt voorschrijven van saxagliptine niet aan in verband met een mogelijk verhoogd risico op hartfalen.³

GLP1-agonisten

De cardiovasculaire onderzoeken naar GLP1-agonisten laten wisselende resultaten zien. Dulaglutide, liraglutide en semaglutide geven een lager risico op MACE dan placebo. Voor dulaglutide was het number needed to treat (NNT) bij patiënten met een cardiovasculaire aandoening in de voorgeschiedenis 18 gedurende 5,4 jaar, bij patiënten met alleen cardiovasculaire risicofactoren was het NNT 60.¹⁰ De NNT's voor liraglutide en semaglutide waren respectievelijk 66 gedurende 3 jaar en 45 gedurende 2 jaar.^{12,14} Deze NNT's gelden voor patiënten met een cardiovasculaire aandoening in de voorgeschiedenis of minimaal één risicofactor hiervoor. Exenatide met vertraagde afgifte en lixisenatide zijn non-inferieur, maar niet superieur aan een placebo.^{1,13}

Uit een meta-analyse van de cardiovasculaire onderzoeken naar GLP1-agonisten (inclusief twee onderzoeken naar in Nederland niet beschikbare middelen) blijkt een verlaagd risico op MACE ten opzichte van placebo: HR 0,87; 95%-BI 0,80 tot 0,96. Bij patiënten zonder cardiovasculaire aandoeningen in

de voorgeschiedenis is er geen verschil met een placebo (HR 0,94; 95%-BI 0,83 tot 1,07).^{9,15,20}

SGLT2-remmers

In de NHG-Standaard hebben de SGLT2-remmers geen directe plaats in het stappenplan voor de behandeling van DM2.³ Canagliflozine en empagliflozine zijn op MACE zowel non-inferieur als superieur aan placebo. Voor empagliflozine was het NNT 63 gedurende 3,1 jaar (bij patiënten met een cardiovasculaire aandoening in de voorgeschiedenis), voor canagliflozine is het NNT niet vermeld.^{16,18} Dapagliflozine was wel non-inferieur, maar niet superieur aan placebo.¹⁷ Uit een meta-analyse van de drie cardiovasculaire veiligheids-onderzoeken blijkt het effect op MACE alleen significant bij patiënten met een atherosclerotische aandoening in de voorgeschiedenis: HR 0,86; 95%-BI 0,80 tot 0,93. Bij patiënten met alleen meerdere risicofactoren voor cardiovasculaire aandoeningen was er geen verschil: HR 1,00; 95%-BI 0,87 tot 1,16.²¹ Dapagliflozine en empagliflozine verminderen het aantal ziekenhuisopnamen door hartfalen in vergelijking met placebo. Voor dapagliflozine was het NNT 125 gedurende 4,2 jaar (patiënten met een atherosclerotische aandoening in de voorgeschiedenis of meerdere risicofactoren voor atherosclerotische aandoeningen), voor empagliflozine 72 gedurende 3,1 jaar (patiënten met een cardiovasculaire aandoening in de voorgeschiedenis).^{17,18} Voor canagliflozine was het verschil in ziekenhuisopnamen door hartfalen niet statistisch significant.¹⁶

Naast de cardiovasculaire effecten zijn ook de effecten op harde renale uitkomsten van SGLT2-remmers onderzocht. In het CREDENCE-onderzoek werden 4401 patiënten met DM2 en albuminurie gerandomiseerd naar canagliflozine of placebo. Het primaire samengestelde eindpunt bestond uit eindstadium nierfalen, verdubbeling van het serumcreatininegehalte, renale sterfte en cardiovasculaire sterfte. Het onderzoek werd voortijdig gestopt toen uit een interimanalyse na 2,6 jaar bleek dat canagliflozine op het primaire eindpunt een significant resultaat behaald had ten opzichte van placebo: 43 events/1000 patiëntjaren bij canagliflozine versus 61 events/1000 patiëntjaren bij placebo (HR 0,70; 95%-BI 0,59 tot 0,82; NNT 22 gedurende 2,5 jaar).¹⁹ In de meta-analyse van de drie cardiovasculaire veiligheidsonderzoeken (dus

Tabel 1

Overzicht van DPP4-remmers, GLP1-agonisten en SGLT2-remmers

DPP4-remmers	GLP1-agonisten	SGLT2-remmers
Linagliptine	Dulaglutide	Canagliflozine
Saxagliptine	Exenatide	Dapagliflozine
Sitagliptine	Liraglutide	Empagliflozine
Vildagliptine	Lixisenatide	Ertugliflozine
	Semaglutide	

Tabel 2

Patiëntkenmerken en primaire uitkomstmaat van cardiovasculaire onderzoeken naar de in Nederland beschikbare DPP4-remmers, GLP1-agonisten en SGLT2-remmers

Kenmerken van patiënten		HR MACE † [95%-BI]	Non-inferieur	Superieur
DPP4-remmers				
Linagliptine ⁵	voorgeschiedenis van ischemische hartziekten, beroerte of perifere vasculaire aandoeningen, en micro- of macroalbuminurie, en eGFR van 15 tot 45 ml/min/1,73 m ² , of een eGFR van 45 tot 75 ml/min/1,73 m ² en een albumine-creatinineratio van minimaal 22,6 mg/mmol	1,02 [0,89 tot 1,17]	ja	nee
Linagliptine ⁶ (vergelijking met glimepiride)	atherosclerotische aandoening, of minimaal 2 cardiovasculaire risicofactoren (> 10 jaar DM2, systolische bloeddruk > 140 mmHg of gebruik van antihypertensiva, roken, LDL-cholesterol > 3,5 mmol/l of gebruik van lipidenverlagende middelen), of 70 jaar of ouder, of microvasculaire complicaties (eGFR 30 tot 59 ml/min/1,73 m ² , albumine-creatinineratio > 3,4 mg/mmol of retinopathie)	0,98 [0,84 tot 1,14]	ja	nee
Saxagliptine ⁷	cardiovasculaire aandoening in de voorgeschiedenis of meerdere risicofactoren hiervoor	1,00 [0,89 tot 1,12]	ja	nee
Sitagliptine ⁸	cardiovasculaire aandoening in de voorgeschiedenis	0,98 [0,89 tot 1,08] [†]	ja	nee
GLP1-agonisten				
Dulaglutide ⁹	(cardio)vasculaire aandoening in de voorgeschiedenis, verminderde nierfunctie of risicofactoren voor cardiovasculaire aandoeningen	0,88 [0,79 tot 0,99]	n.v.t. [‡]	ja [NNT = 60 gedurende 5,4 jaar bij cardiovasculaire risicofactoren, NNT = 18 bij cardiovasculaire aandoening]
Exenatide met vertraagde afgifte ¹¹	70% met cardiovasculaire aandoening in de voorgeschiedenis, 30% zonder	0,91 [0,83 tot 1,00]	ja	nee
Liraglutide ¹²	cardiovasculaire aandoening in de voorgeschiedenis of minimaal 1 risicofactor hiervoor	0,87 [0,78 tot 0,97]	ja	ja [NNT = 66 gedurende 3 jaar]
Lixisenatide ¹³	myocardinfarct of ziekenhuisopname vanwege instabiele angina pectoris in 180 dagen voor onderzoek	1,02 [0,89 tot 1,17] [†]	ja	nee
Semaglutide ¹⁴	cardiovasculaire aandoening in de voorgeschiedenis of minimaal 1 risicofactor hiervoor	0,74 [0,58 tot 0,95]	ja	ja [NNT = 45 gedurende 2 jaar]
SGLT2-remmers				
Canagliflozine ¹⁶	cardiovasculaire aandoening in de voorgeschiedenis of minimaal twee risicofactoren hiervoor	0,86 [0,75 tot 0,97]	ja	ja [NNT niet vermeld]
Dapagliflozine ¹⁷	atherosclerotische aandoening in de voorgeschiedenis of meerdere risicofactoren voor atherosclerotische aandoeningen	0,93 [0,84 tot 1,03]	ja	nee
Empagliflozine ¹⁸	cardiovasculaire aandoening in de voorgeschiedenis	0,86 [0,74 tot 0,99]	ja	ja [NNT = 63 gedurende 3,1 jaar]

† MACE [major cardiovascular events] bestonden naast cardiovasculaire sterfte, niet-fataal myocardinfarct en niet-fatale beroerte ook uit ziekenhuisopnamen vanwege instabiele angina pectoris.

‡ Het onderzoek was opgezet als superioriteitsonderzoek.

NNT alleen vermeld indien superieur.

In alle onderzoeken is vergeleken met placebo, behalve bij linagliptine (vergeleken met zowel placebo als glimepiride).

niet het CREDENCE-onderzoek) is ook een verlaagd risico op progressie van nierziekten aangetoond: HR 0,55; 95%-BI 0,48 tot 0,64. Dit effect was hetzelfde voor patiënten met en zonder atherosclerotische aandoening in de voorgeschiedenis. Wel had de baselinierierfunctie invloed: in de groep patiënten met eGFR < 60 ml/min/1,73 m² was er – in vergelijking met patiënten met een hogere eGFR – een grotere afname van het aantal ziekenhuisopnamen voor hartfalen, maar een kleinere afname van de progressie van de nierziekte.²¹

Kanttekeningen bij de cardiovasculaire onderzoeken

De resultaten van de cardiovasculaire onderzoeken zijn niet

zonder meer te extrapoleren naar alle patiënten met DM2. Behalve het onderzoek naar exenatide met vertraagde afgifte zijn de cardiovasculaire onderzoeken alleen uitgevoerd bij patiënten met al aanwezige hart- en vaatziekten of risicofactoren hiervoor. Daarnaast is het grotendeels onbekend hoe de middelen zich verhouden tot andere bloedglucoseverlagende middelen. Alleen voor linagliptine is bekend dat de cardiovasculaire effecten niet verschillen van die van glimepiride.⁶

LANGETERMIJNVEILIGHEID

De DPP4-remmers en GLP1-agonisten zijn sinds 2007 op de Nederlandse markt. Qua langetermijnveiligheid bestaat er bij

beide groepen middelen enige onzekerheid over het risico op pancreatitis en pancreascarcinoom. Op basis van de cardiovasculaire veiligheidsonderzoeken lijkt er bij DPP4-remmers een verhoogd risico te zijn op pancreatitis, al is het absolute risico laag.^{22,23} Voor elke 1000 patiënten die behandeld worden met DPP4-remmers, zouden één tot twee extra gevallen van acute pancreatitis te verwachten zijn in een periode van twee jaar.²³ Er zijn geen verschillen in incidentie van pancreascarcinoom aangetoond, maar de follow-upduur van de onderzoeken is waarschijnlijk ook te kort om een eventueel verschil te kunnen aantonen.²² Hoewel direct bewijs voor een causaal verband ontbreekt, beveelt de NHG-Standaard aan bij patiënten met pancreascarcinoom of pancreatitis in de voorgeschiedenis terughoudend te zijn met DPP4-remmers en GLP1-agonisten.³

Sinds de marktintroductie van de SGLT2-remmers in 2013 zijn er enkele langetermijnsrisico's beschreven. Bij gebruik van SGLT2-remmers is er een verhoogd risico op ketoacidose en fourniergangreen. Het absolute risico is laag, maar alertheid op deze bijwerkingen is van belang.²⁴⁻²⁷ In het cardiovasculaire veiligheidsonderzoek naar canagliflozine was het risico op amputaties verhoogd, vooral wat betreft de onderste ledematen.¹⁶ De andere cardiovasculaire en renale onderzoeken hebben dit risico echter niet bevestigd.¹⁷⁻¹⁹ Daarom is niet bekend hoe groot het risico daadwerkelijk is en of het een klasse-effect is van SGLT2-remmers. Het advies aan zorgverleners is om uit voorzorg extra alert te blijven en patiënten met SGLT2-remmers te wijzen op het belang van routinematige voetverzorg.²⁴

OVERIGE ASPECTEN

De langetermijneffectiviteit en -veiligheid vormen niet de enige overweging in de keuze voor een bloedglucoseverlagend middel. Zaken als gebruiksgemak, kosten en bijwerkingen spelen daarin ook een rol. De nieuwe bloedglucoseverlagende middelen hebben een overwegend gunstig profiel qua hypoglykemieën en gewicht. De kosten van DPP4-remmers, GLP1-agonisten en SGLT2-remmers zijn met respectievelijk ongeveer € 500, € 1000 tot € 1450 en € 580 per patiënt per jaar fors hoger dan die van de middelen uit het stappenplan van de NHG-Standaard. Ter vergelijking: metformine kost per jaar ongeveer € 5 tot € 30, gliclazide € 15 tot € 60 en NPH-insuline kost per jaar € 70 tot € 90 (uitgaande van 10 eenheden per dag), exclusief aanvullende kosten voor glucosemonitoring en dergelijke.²⁸

BETEKENIS VOOR DE PRAKTIJK

De cardiovasculaire en renale onderzoeken bieden meer inzicht in de langetermijneffecten van de DPP4-remmers, GLP1-agonisten en SGLT2-remmers. DPP4-remmers en GLP1-agonisten hebben in de NHG-Standaard een beperkte plaats gekregen, mede omdat de cardiovasculaire veiligheid voor een deel van de middelen op de korte en middellange termijn voldoende is aangetoond bij patiënten met (een verhoogd risico op) cardiovasculaire aandoeningen.³ Ook de in de NHG-Standaard genoemde onzekerheid over het optreden

van bepaalde bijwerkingen (bijvoorbeeld pancreatitis en hartfalen) op de lange termijn blijft nog overeind.

De SGLT2-remmers zijn het kortst op de markt. De cardiovasculaire en renale effecten van SGLT2-remmers stemmen hoopvol, terwijl er op het gebied van veiligheid ook enkele nieuwe risico's beschreven zijn (ketoacidose en fourniergangreen, en mogelijk noodzakelijke amputaties).

De diabetesrichtlijn van de American Diabetes Association en European Association for the Study of Diabetes bevat mede op grond van de onderzoeken op harde uitkomsten een stappenplan, waarin onderscheid wordt gemaakt tussen patiëntgroepen, bijvoorbeeld op basis van het cardiovasculaire en renale risico.²⁹ Een meer gepersonaliseerde behandeling van DM2 past ook in de trend van de laatste jaren.

Om te bepalen of dit ook voor de Nederlandse situatie een optie is, zal een nieuwe en uitgebreide analyse van alle voor- en nadelen van de nieuwe middelen gemaakt moeten worden, wat kan uitmonden in een nieuwe richtlijn. Tot die tijd is het goed om te beseffen dat het huidige stappenplan uit de NHG-Standaard voor het grootste deel van de patiënten met DM2 toereikend is. Bij patiënten die niet uitkomen met metformine, gliclazide en insuline is een gefundeerde keuze voor een van de nieuwe bloedglucoseverlagende middelen een optie. Een belangrijke overweging hierbij vormt wel dat de gunstige cardiovasculaire effecten alleen zijn aangetoond bij patiënten met een verhoogd cardiovasculair risico. De langetermijnveiligheid en kosten zijn verder de grootste beperking voor het inzetten van deze middelen. ■

LITERATUUR

1. SFK. Daling aantal gebruikers van antidiabetica met 3%. Pharm Weekbl 2019;154(11);9.
2. GIP-databank. www.gipdatabank.nl, geraadpleegd 30 oktober 2019.
3. NHG-Werkgroep Diabetes mellitus type 2. NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2. Vierde (partiële) herziening. Utrecht: NHG, 2018.
4. 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.
5. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, et al. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the CARMELINA randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321:69-79.
6. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, Zinman B, Espeland MA, Woerle HJ, et al. Effect of linagliptin vs glimepiride on major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: the CAROLINA randomized clinical trial. *JAMA* 2019. [Epub ahead of print]
7. 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.
8. 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.
9. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB Sr, Granger CB, Jones NP, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular

- disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392:1519-29.
10. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394:121-30.
 11. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:1228-39.
 12. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22.
 13. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:2247-57.
 14. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834-44.
 15. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;381:841-51.
 16. Neal B, Perkovic V, Matthews DR. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-57.
 17. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347-57.
 18. 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.
 19. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295-2306.
 20. Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, Longo M, Chiodini P, Esposito K. GLP-1 receptor agonists for prevention of cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: an updated meta-analysis including the REWIND and PIONEER 6 trials. *Diabetes Obes Metab* 2019;21:2576-80.
 21. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019;393:31-9.
 22. Zhang Z, Chen X, Lu P, Zhang J, Xu Y, He W, et al. Incretin-based agents in type 2 diabetic patients at cardiovascular risk: compare the effect of GLP-1 agonists and DPP-4 inhibitors on cardiovascular and pancreatic outcomes. *Cardiovasc Diabetol* 2017;16:31.
 23. Tkac I, Raz I. Combined analysis of three large interventional trials with gliptins indicates increased incidence of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2017;40:284-6.
 24. European Medicines Agency. Invokana: EPAR – product information. 30 april 2019.
 25. European Medicines Agency. Forxiga: EPAR – product information. 8 april 2019.
 26. European Medicines Agency. Jardiance: EPAR – product information. 27 februari 2019.
 27. European Medicines Agency. Steglatro: EPAR – product information. 19 juni 2019.
 28. Medicijnkosten.nl, geraadpleegd 12 augustus 2019.
 29. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018;41:2669-701.

Dankers M, Hart B, Van Dalfsen M. Update medicamenteuze behandeling diabetes mellitus type 2. *Huisarts Wet* 2020;63:DOI:10.1007/s12445-020-0548-2.

Instituut Verantwoord Medicijngebruik, Utrecht: M. Dankers, MSc, apotheker, m.dankers@ivm.nl; M. van Dalfsen, apotheker. Diabetes Huisartsen Advies Groep, Utrecht: dr. B. Hart, kaderhuisarts diabetes en voorzitter DIHAG.

Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.